

NAUNYN-SCHMIEDEBERGS
1134-8
ARCHIV
FÜR
**EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND PHARMAKOLOGIE**

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

DR. L. HEILMEYER
PROFESSOR DER INNEREN MEDIZIN
FREIBURG i. Br.

DR. W. HEUBNER
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
BERLIN

DR. L. LENDLE
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
GÖTTINGEN

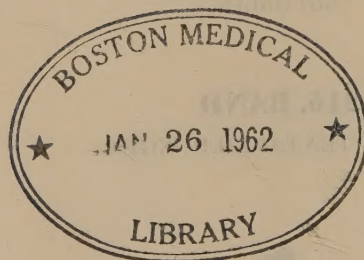
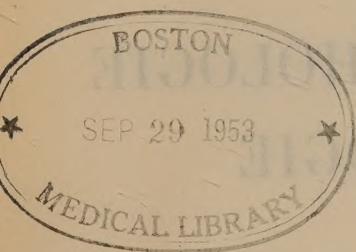
216. BAND

MIT 204 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
SPRINGER-VERLAG

1952



Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Druck: Wiesbadener Graphische Betriebe GmbH

Printed in Germany

Inhalt des 216. Bandes.

	Seite
Bänder, A., s. Heim, F.	
Bartmann, K., und H. Reinert, Das Extremitäten- und Brustwandelektrokardiogramm des nichtnarkotisierten Meerschweinchens. Mit 6 Textabbildungen	258
Baumgarten, F., s. Maske, H., H. Wolff und B. Stampfl.	
—, s. Wolff, H., H. Maske, und B. Stampfl.	
Bönicke, R., Eine mikrobiologische Methode zur quantitativen Bestimmung von Isonikotinsäurehydrazid. Mit 3 Textabbildungen	490
Bruns, F., und K. Bücher, Biochemische Studien über die Wirkung der α -oxybenzylphosphinigen Säure (Phoselit) auf fermentative Stoffwechselreaktionen. Mit 4 Textabbildungen	367
Bücher, K., s. Bruns, F.	
Busse, W., Über die Wirkung des Chloramphenicol auf die Darmmotilität. Mit 6 Textabbildungen	331
Credner, K., und K. Krüger, Untersuchungen über die durch Adrenalin und Noradrenalin verursachte Leukocytose und ihre Beeinflussung durch Opilon. Mit 5 Textabbildungen	310
Diller, W., s. Meissner, J., und J. Kracht.	
Doering, P., Untersuchungen über den Isoelektrischen Punkt roter Blutzellen. Mit 2 Textabbildungen	410
Enders, A., und L. Schmidt, Die Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des Papaverins durch Suprarenin. Mit 4 Textabbildungen. . . .	353
Erdmann, W.-D., Elektrophysiologische Untersuchungen am Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers (<i>Dytiscus marginalis</i> L.). Mit 5 Textabbildungen	576
—, und H. Mercker, Über die Wirkung abgestufter Vagusreizung auf die Herzfrequenz unter dem Einfluß von Narcotica, d-Tubocurarin, Atropin, Tetraäthylammonium und Prostigmin. Mit 4 Textabbildungen. . . .	563
Fettig, O., s. Fleckenstein, A.	
Fleckenstein, A., und O. Fettig, Über den Einfluß von Oxalat, Citrat, Fluorid und Phloridzin auf die Zerstörung der Thrombokinasen durch Bienengift und Schlangengifte. Mit 4 Textabbildungen	415
Frey, J., Einwirkung von k-Strophanthin auf den Sauerstoffverbrauch der Tubulusepithelien der Rattenniere. Mit 2 Textabbildungen	473
Friebel, H., Über die Trypanosomeninfektion der Maus als biologische Arbeitsmethode. Mit 3 Textabbildungen	501
—, Über den Einfluß des Cortisons auf die Phagocytoseleistung der Makrophagen. Mit 3 Textabbildungen	506
—, Über den Einfluß von Cortison auf die Infektabwehr. Mit 11 Textabbildungen	515
—, Über den Einfluß des Cortisons auf die Behandlung der experimentellen Trypanosomeninfektion mit Trypanblau. Mit 3 Textabbildungen . . .	536

Heim, F., und A. Bänder, Über die Beziehungen zwischen Kreislauf- und Stoffwechselwirkung von Adrenalin und Arterenol an nebennierenlosen Katzen. Mit 4 Textabbildungen	400
—, —, Änderungen der Kreislaufwirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin und der Vaguserregbarkeit an Katzen nach beiderseitiger Nebennierenentfernung. Mit 2 Textabbildungen	486
Helmreich, E., s. Mohr, H.-J.	
Herforth, L., und P. Schäfer, Bestimmung des Verlaufs der Revaskularisation von Hauttransplantaten durch radioaktive Messungen mit dem Leuchtmassenzähler. Mit 5 Textabbildungen	317
Hofmann, H. Th., Über neuromuskuläre Wirkungen von Bienengift am isolierten Rattenzwerchfell. Mit 4 Textabbildungen	250
Hofmann, H., und F. Lembeck, Das Verhalten der äußeren Augenmuskeln gegenüber Curare, Dekamethonium (C10) und Succinylcholin (M115) Mit 7 Textabbildungen.	552
Hüter, F., s. Kroneberg, G., und E. Pötzsch.	
Kracht, J., Inaktivierung von thyreotropem Hormon durch Jod nach Hypophysektomie. Mit 2 Textabbildungen.	294
—, s. Meissner, J., und W. Diller.	
Krause, D., und D. Ruhнау, „Systemwirkungen“ des Polamidons. Mit 5 Textabbildungen.	541
Kroneberg, G., und E. Pötzsch, Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Endotoxins der FLEXNER-Bakterien. Mit 10 Textabbildungen	213
—, —, Über die Toxizität des FLEXNER-Endotoxins und den Endotoxinkollaps an thyroxinbehandelten Mäusen. Mit 3 Textabbildungen	233
—, Über den Einfluß des Thyroxins auf die Wirkungen von Adrenalin und Arterenol. Mit 4 Textabbildungen	240
—, F. Hüter und E. Pötzsch, Über die Beeinflussung der Thyroxinwirkung durch Ergotamin, Dihydroergotamin und Hydergin beim Meerschweinchen. Mit 2 Textabbildungen	344
Krüger, K., s. Credner, K.	
Kühle, E., s. Schäfer, A.	
Lembeck, F., s. Hofmann, H.	
Maske, H., H. Wolff, B. Stampfl und F. Baumgarten, Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel beim Alloxandibabetes. Mit 4 Textabbildungen	457
—, s. Wolff, H., B. Stampfl und F. Baumgarten.	
Meissner, J., J. Kracht und W. Diller, Nachweis der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens mit radioaktivem Jod. Mit 9 Textabbildungen	424
Mercker, H., s. Erdmann, W.-D.	
Mohr, H.-J., und E. Helmreich, Ein morphologischer Beitrag zum Wirkungsmechanismus embryonalen Herzextraktes (Corhomon). Mit 3 Textabbildungen	327
Pfeifer, E., Magnesiumnarkose am Moorkarpfen	375
Pichotka, J., Das Verhalten der Schilddrüse bei akuter Insuffizienz der Wärmeregulation. Mit 3 Textabbildungen	268
Pötzsch, E., s. Kroneberg, G.	
—, s. Kroneberg, G., und F. Hüter.	
Reinert, H., s. Bartmann, K.	
Rößler, H., Untersuchungen über Veränderungen der Nebennierenrinde unter dem Einfluß einer unbehandelten und behandelten Tuberkuloseinfektion. Mit 5 Textabbildungen	274

Ruhnau, D., s. Krause, D.	
Schäfer, P., s. Herforth, L.	
Schäffer, A., und E. Kühle, Zum Wirkungsmechanismus einer sympathico-mimetischen Substanz aus der Adrenalinreihe. Mit 3 Textabbildungen . . .	494
Schimmeler, W., Über die Wirkung des intravenös verabreichten Novocains auf den arteriellen Kreislauf und auf den Stoffwechsel des Menschen. Mit 4 Textabbildungen	390
Schmidt, L., s. Enders, A.	
Schmid, W., und U. Zöppritz, Über die experimentelle Erzeugung und Beeinflussung von Spasmen der Harnblase. Mit 4 Textabbildungen . . .	302
Schwarz, F., Sinnesphysiologische Untersuchungen an Fröschen über die Wirkung des γ -Hexachloreyclohexan. Mit 2 Textabbildungen	358
Seifert, P., Erkennung einer Alkoholintoxikation aus dem Alkoholgehalt der Atemluft. Mit 5 Textabbildungen	558
Siegmund, P., und M. Wolf, Eine einfache Methode der Mortalitätsmessungen an Mäusen. Mit 1 Textabbildung	323
Stampfl, B., s. Maske, H., H. Wolff und F. Baumgarten.	
Stampfl, B., s. Wolff, H., H. Maske und F. Baumgarten.	
Steinke, H.-J., und G. Vogel, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Kreislaufwirkung von Curarin. Mit 2 Textabbildungen	381
Verhandlungen der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. Achtzehnte Tagung. Gehalten in Mainz am 31. August 1951.	
A. Eröffnungsansprache	1
B. Referate	4
C. In memoriam Fritz Külz	141
D. Einzelvorträge	145
E. Demonstrationen	210
Vogel, G., s. Steinke, H.-J.	
Wolf, M., s. Siegmund, P.	
Wolff, H., H. Maske, B. Stampfl und F. Baumgarten, Untersuchungen über den Dithizondiabetes. Mit 8 Textabbildungen	440
—, s. Maske, H., B. Stampfl und F. Baumgarten.	
Zöppritz, U., s. Schmid, W.	

A. Eröffnungsansprache zur 18. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft

in Mainz am 31. August 1951.

A. W. FORST (München): Es ist mir eine große Freude, im Namen der Pharmakologischen Gesellschaft seiner Magnifizenz dem Herrn Rektor der Johann-Gutenberg-Universität, Herrn Professor ISELE, sowie dem Vertreter der Stadt Mainz, Herrn Bürgermeister HUFSCHMID unseren Dank für ihr Erscheinen und für den freundlichen Willkomm zu sagen, den sie soeben an uns gerichtet haben. Nicht minder danke ich seiner Spektabilität dem Herrn Dekan für die Grüße der medizinischen Fakultät, die wir auf das herzlichste erwidern. Nicht zuletzt danke ich in Ihrer aller Namen unserem lieben Kollegen KUSHINSKY für seine freundlichen Worte als Hausherr und für die große Mühe, die er sich gemacht hat, um für einen ungestörten und angenehmen Verlauf unserer Tagung den örtlichen Boden zu bereiten.

Und nun gestatten Sie mir, daß ich im Namen unserer Gesellschaft Sie alle hier bei unserer 18. Tagung auf das herzlichste willkommen heiße. Mein Gruß gilt in erster Linie unseren Mitgliedern aus dem Auslande, unter denen ich einen Kollegen ganz besonders nennen möchte. Es ist unser alter Freund, Prof. KRAYER aus Boston, der durch sein Erscheinen auf unserem Kongreß seine alte, in vielen Nöten treu bewährte Anhänglichkeit an die deutsche Pharmakologie erneut bekundet.

Ein besonders von Herzen kommendes Glückauf rufen wir den Kollegen aus der Ostzone zu. Sie wissen, daß nicht nur radioaktive Strahlen Metallmembranen durchdringen; auch die Emanation wissenschaftlicher Erkenntnisse geht durch eiserne Vorhänge hindurch, und zwar von beiden Seiten.

Ich freue mich, einen Brief unseres hochgeschätzten Ehrenmitgliedes, Herrn Geheimrats ROST, zu verlesen, der am Erscheinen verhindert, unserer Tagung erfolgreichsten Verlauf wünscht.

Im vergangenen Jahre ist das Schicksal der Pharmakologischen Gesellschaft gnädig gewesen. Aber einen schweren Verlust haben wir doch zu beklagen.

Am 16. Oktober 1950 verstarb in Pisa in Italien an den Folgen eines Verkehrsunfalles das Mitglied unserer Gesellschaft, Prof. Dr. CARLOS GUTIERREZ-NORIEGA, im 45. Lebensjahr. Er hatte die Professur für Pharmakologie in Lima/Peru inne. Wir verlieren in ihm einen besonders vielseitig interessierten Forscher, der sich vor allem mit der Frage Cocain und Coca beschäftigt hat. Er hat dieses Problem nicht nur experimentell pharmakologisch bearbeitet, sondern — wie das in Südamerika geboten war — auch vom soziologisch psychiatrischen Standpunkte aus weitgehend gefördert. Zu seiner Hinterlassenschaft zählt ein Lehrbuch der Pharmakologie von hohem Niveau. Der Verstorbene war ein großer Freund der deutschen Wissenschaft. In einem Briefe vom 16. August 1949 an einen unserer Kollegen schreibt er:

„Ich würde mich sehr freuen, einmal an den Tagungen der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft teilnehmen zu können und auf diese Weise Näheres über die deutschen Wissenschaftler zu erfahren, die ich zutiefst bewundere, und die die Begründer unserer Wissenschaft waren.“

Das Schicksal hat anders entschieden. Sein Wunsch sollte nicht in Erfüllung gehen. Wir bedauern es aufs tiefste, diese interessante Persönlichkeit nicht kennen gelernt zu haben. Trauersilenzium.

Meine Damen und Herren! Die pharmakologische Wissenschaft hat nun in der ganzen Welt eine Bedeutung erlangt, die es rechtfertigt, ihr eine internationale Vertretung zu geben.

Anläßlich des letzten internationalen Physiologenkongresses in Kopenhagen ist dieser Gedanke, der schon vor Jahrzehnten von ABEL, DALE, H. H. MEYER, STRAUB und einigen anderen ausländischen Pharmakologen erörtert wurde und kurz vor der Verwirklichung stand, erneut aufgegriffen worden.

Mit Rücksicht auf die UNO, die sich mit der Gliederung internationaler Vereinigungen befaßt und dabei eine Gruppe: „Physiologische Wissenschaften“ gebildet hat, hat das in Kopenhagen konferenzierende Gremium, in dem die deutsche Pharmakologische Gesellschaft durch die Herren HEUBNER und WEESE vertreten war, beschlossen, neben der Physiologie und Physiologischen Chemie als Subunion „Pharmakologie“ dieser Gruppe „Physiologische Wissenschaften“ beizutreten. Die organisatorische Vorarbeit zur Schaffung dieser internationalen Vertretung unseres Faches liegt in den bewährten Händen unseres Mitgliedes Prof. ROTHLIN in Basel. Die endgültige Form wird auf dem internationalen Physiologen-Kongreß in Montreal gestaltet werden, der mit einer internationalen Pharmakologentagung verbunden sein wird.

Meine Damen und Herren! Die außerordentliche Fülle unseres Programmes sollte mich eigentlich veranlassen meine Ausführungen zu schließen, aber ich halte es für meine Pflicht, noch ganz kurz eine wichtige Angelegenheit hier zur Sprache zu bringen. Ich denke an die Mißstände im Arzneimittelwesen, die wir als deutsche Pharmakologen auf das schärfste mißbilligen müssen. Wir können uns dem auf falsch verstandener Auslegung des Begriffes: Gewerbefreiheit gestützten Postulat nicht anschließen, daß die Zulassung eines neuen oder angeblich neuen Präparates nur dann versagt werden darf, wenn der Gebrauch des Präparates eine Schädigung des Patienten mit Sicherheit voraussagen läßt. Eine nur indirekte Gefährdung der Patienten, etwa im Sinne der Heranzüchtung resistenter Stämme wie bei den Antibiotica, genügt nicht zur kritischen Beurteilung eines Präparates. Ebenso gilt das Urteil der Pharmakologie, daß ein Präparat die ihm zugeschriebene Wirkung gar nicht besitzt, heute nicht mehr als Grund zu dessen Ablehnung. Wozu die so herbeigeführte uferlose Überschwemmung des Arzneimittelmarktes führt, brauche ich in diesem Rahmen der Fachleute nicht auszuführen.

Die Situation wird erschwert durch das übertriebene Verlangen der Bevölkerung nach Tabletten und Injektionen. Wir wissen, daß keine Wirksubstanz frei ist von Nebenwirkungen, die sich unter besonderen, dem Laien nicht erkenntlichen Umständen, sehr unliebsam bemerkbar machen können. Selbst die harmlose Borsäure hat manchen Kindern das Leben gekostet, und der Einfluß, den geringste Mengen Resorcin auf die Schilddrüsenfunktion ausüben können, hat Ihnen heute Herr GRAB geschildert. Ich erinnere an die FEERSche Krankheit, die heute als Folge wiederholten Kalomelgebrauches erkannt ist. Diesem Arzneimittelhunger der Bevölkerung kommt die Unsitte entgegen, an sich rezeptpflichtige Mittel auch ohne Rezept vom Apotheker zu fordern, ein Ansinnen, das leider allzu oft Erfüllung findet. Wenn gegenwärtig von gewisser Seite noch die Forderung erhoben wird, daß der Kreis der mit der Arzneimittelversorgung befaßten Personen noch wesentlich erweitert werden soll, wie das die Drogisten verlangen, so wird der Arzt immer mehr ausgeschaltet und damit wird jeder kritischen und rationalen Pharmakotherapie der Boden entzogen.

Wenn heute von ernsthaften Fachleuten der Gedanke erörtert wird, daß die in letzter Zeit immer häufiger vorkommenden Zwischenfälle bei der Lokalanästhesie vielleicht darauf zurückgeführt werden können, daß die Bevölkerung durch die wiederholten Zahnextraktionen, Tonsillektomien usw. in örtlicher Betäubung durch

die dabei angewandten Lokalanästhetika vielleicht sensibilisiert ist, was ist dann mit der Zeit von den anderen in viel höherem Umfange konsumierten Wirkstoffen zu erwarten? Und wenn man immer wieder dem Einwand begegnet, daß die Arzneipräparate zum großen Teil einen heilsamen psychologischen Einfluß ausüben, so müssen wir als Pharmakologen sagen, ein solcher ist unspezifisch. Das Verlassen der Forderung nach Spezifität der Wirkung führt aber zur Panacee und eine Panacee gibt es nicht, selbst wenn diese am Mittelhirn angreifen sollte. Als Surrogat dient dann das Mischpräparat heterogenster Zusammensetzung mit der sogenannten „vielseitigen“ Wirkung. Der psychologischen Wirkung der aufdringlichen Werbung möchte ich die Worte STRAUBS entgegenhalten, die er 1935 auf unserer Tagung in München gesagt hat:

„Der deutsche Arzt soll sich ein eigenes Urteil bilden können über erprobte oder überflüssige Arzneimittel und damit sich und seine Kranken vor den Schäden einer aufdringlichen Quacksalber-Industrie zu schützen in der Lage sein.“

— Um eine weitere Verschlechterung dieser Mißstände zu verhindern und deren dringliche Beseitigung in die Wege zu leiten, erheben wir die nachdrückliche Forderung nach dem baldmöglichsten Erlaß eines Arzneimittelgesetzes, bei dessen Schaffung der deutsche Pharmakologe ein ernstes Wort mitreden will.

B. Referate.

J. KÜHNAU (Hamburg): Biochemie der Schilddrüse.

Die 25. Wiederkehr des Tages, an dem CHARLES ROBERT HARRINGTON in einem dem „Biochemical Journal“ eingesandten Manuskript die endgültige Konstitutionsformel des Thyroxins mitteilte¹, ist ein guter Grund, sich über den derzeitigen Stand der chemischen Schilddrüsenforschung Rechenschaft abzulegen. Im Gegensatz zu dem komplizierten Gang der Entwicklung unseres Wissens von den Funktionen anderer endokriner Drüsen ist das Studium des Chemismus der Schilddrüse fast ausschließlich durch eine einzige Grundtatsache, die der zentralen Stellung dieser Drüse im Jodstoffwechsel, bestimmt worden. Bei keinem anderen Teilgebiet des Stoffwechsels ist in so klarer Weise seine Zuordnung zu einem endokrinen Steuerungsorgan, und nur zu diesem, erkennbar wie bei Jodstoffwechsel und Schilddrüse; T. W. SALTER² bringt dies zum Ausdruck, wenn er von den „endokrinen Funktionen des Jods“ spricht. Dieser Tatbestand hat den Vorzug, daß er klare Problemstellungen schafft, und erklärt, warum die Relation Schilddrüse-Jod im Vordergrund des Interesses der modernen Endokrinologie steht; er hat aber gleichzeitig den Nachteil, daß die offenbar zahlreichen nicht an das Jod gebundenen Funktionen der Schilddrüse meist übersehen werden und heute noch so gut wie unbekannt sind.

Drei Ereignisse sind es, die unser Wissen von der Rolle der Schilddrüse im Jodhaushalt entscheidend gefördert haben: die Entwicklung einer höchstempfindlichen, technisch einfachen mikrokatalytischen Methode zur Bestimmung biologischer Jodkonzentrationen³, die Einführung der radioaktiven Jodisotope J^{128} und J^{131} in die biochemische Forschung^{4, 5} und die Entdeckung der thyreostatischen Wirkung der Rhodanide und Thioharnstoffderivate⁶. Durch systematische Anwendung der sich daraus ergebenden methodischen Möglichkeiten ist es gelungen, ein im wesentlichen klares und in sich geschlossenes Bild des Jodumsatzes in der Schilddrüse zu gewinnen und seine einzelnen Teilphasen zu analysieren.

Die erste dieser Teilphasen besteht darin, daß die Schilddrüse das ihr in anorganischer Form als Jodid angebotene, letzten Endes der Nahrung, dem Trinkwasser und der Atemluft entstammende Blutjod abfängt, festhält und auf ein Vielfaches seiner Konzentration im Blut anreichert, ein Vorgang, der von SALTER als „iodination“ bezeichnet wird. Obwohl das so von der Drüse gespeicherte Jodid nur 1% des gesamten Schilddrüsenjods ausmacht⁷, ist seine Konzentration bis über 500mal größer als im Plasma. Der Gradient Schilddrüsenjodid/Plasmajodid variiert allerdings

je nach der Jodidzufuhr zwischen 25:1 und 500:1^{7, 8}, wobei die höchsten Werte erreicht werden, wenn der weitere Umsatz des gespeicherten Jods durch Thiouracil (s. u.) verhindert wird⁸. Er ist in diesem Fall innerhalb weiter Grenzen der Jodzufuhr von dieser unabhängig, so daß Gradientenwerte von 250—500:1 offenbar dem wahren Konzentrationsvermögen der Schilddrüse für Jodid entsprechen und die Größe der Jodidanreicherung in der Schilddrüse innerhalb weiter Grenzen eine Funktion des Blutjodidspiegels ist. Unter physiologischen Verhältnissen liegt der Gradient niedriger, da das von der Schilddrüse abgefangene Jodid normalerweise sofort weiter umgesetzt wird. Bei sehr hohen Jodidzufuhren sinkt er allerdings selbst unter Thiouracileinwirkung bis auf Werte um 3:1 ab, woraus hervorgeht, daß das Speicherungsvermögen der Schilddrüse für Jodid nach oben begrenzt ist^{8, 9}. Die Fähigkeit der Schilddrüse, in den Follikelzellen das leicht diffusible Jodion entgegen dem Konzentrationsgefälle zu fixieren, erklärt sich damit, daß hier das Jodid mit einem schilddrüsenpezifischen, fermentwirksamen und von SALTER als Jodinase bezeichneten Eiweißkörper¹⁰ zu einem lockeren, acetonfällbaren Komplex zusammentritt¹¹. Die Jodidspeicherung in der Schilddrüse ist bis zur Dauer von 8 Std eine lineare Funktion der Quadratwurzel der seit der Jodeinverleibung verstrichenen Zeit (in Minuten)¹². Thyreotropes Hormon (TH) scheint keinen direkten Einfluß auf die „iodination“ zu haben¹³. Die oft beobachtete Beschleunigung der Jodfixierung in der Schilddrüse durch TH^{14, 15} ist nur ein indirekter Effekt, bedingt durch die vermehrte Überführung des Jods in organische Bindung und das dadurch erleichterte Nachströmen von anorganischem Jod in die Schilddrüse. Dagegen wird der Prozeß der „iodination“ spezifisch durch Rhodan-Ionen gehemmt^{8, 16}. Es handelt sich hier um einen echten kompetitiven Antagonismus zwischen J- und SCN-Ionen. Das Rhodanion ist in seinem physikalisch-chemischen Verhalten als „Pseudohalogen“ dem Jodion sehr ähnlich und daher befähigt, dieses aus seinen biologischen Haftpunkten zu verdrängen. Rhodanid, dessen kropf- und myxödem-erzeugende Wirkung seit 1936 bekannt ist^{17, 18}, blockiert den Mechanismus der Jodidfixation offenbar dadurch, daß es die Reaktion Jodid-Jodinase verhindert. Es setzt den Gradienten Schilddrüsenjodid/Plasmajodid innerhalb 15 min auf 1:1 herab, hebt also den Konzentrationsunterschied zwischen Schilddrüsen- und Blutjodid auf, und bewirkt nach vorheriger Jodidanreicherung eine prompte Ausschüttung des gespeicherten Schilddrüsenjods¹⁹. Der kompetitive Charakter dieses Effektes kommt auch darin zum Ausdruck, daß der Gradient Schilddrüsenjodid/Plasmajodid und der Rhodanidgehalt des Plasmas sich umgekehrt proportional verhalten. Auch bei Patienten mit Rhodankropf findet eine Ausschwemmung von Jodid statt, die um so ausgesprochener ist, je höher der Rhodanspiegel des Blutes ist^{20, 21}. Umgekehrt kann die Rhodanidhemmung

der Jodidspeicherung durch Jodidzufuhr in einem der Jodiddosis entsprechenden Ausmaß überwunden werden²². Hohe Jodiddosen wirken jedoch selbst hemmend auf die „iodination“, also rhodanähnlich²³. Die Analogie zwischen Jod- und Rhodan-Ion wird noch dadurch betont, daß SCN' ebenso wie J' in der Schilddrüse selektiv angereichert und in organische, thyroxinanaloge Verbindungen übergeführt wird²⁴.

An den Vorgang der „iodination“ schließt sich als 2. Phase des intra-thyreoidalen Jodumsatzes die organische Bindung des gespeicherten Jodids an, ein Prozeß, den SALTER als „iodization“ bezeichnet. Er spielt sich in zwei voneinander kaum trennbaren Teilvorgängen ab: der Oxydation des Jodid-Ions zu molekularem Jod (oder einer ihm äquivalenten Zustandsform) und dem Einbau des Jods in organische Bindung. Der erstgenannte Vorgang setzt voraus, daß das locker in acetonfällbarer Form an Iodinase gebundene Jodid der Schilddrüse seine Bindungsform wechselt und mit einem anderen, oxydierend wirksamen Fermentprotein, der Perjodase, in Reaktion tritt. Der Name dieses Enzyms soll seine nahe Verwandtschaft mit den Peroxydasen zum Ausdruck bringen, auf die man durch den histochemischen Nachweis einer stark wirksamen Peroxydase in den Follikelzellen der Schilddrüse²⁵ aufmerksam wurde. Diese Verwandtschaft wurde zeitweise so interpretiert, daß die Schilddrüsen-peroxydase selbst für den jodid-oxydierenden Effekt verantwortlich gemacht wurde²⁶. Diese Annahme hat sich aber ebensowenig bestätigen lassen^{27, 28} wie die andere, daß die in der Schilddrüse ebenfalls reichlich vorkommende Cytochromoxydase mit der Perjodase identisch sei^{28, 29}. Dagegen spricht vieles dafür, daß die Perjodase ein Flavinenzym ist und der Xanthinoxydase der Milch nahesteht; dieses Ferment vermag in Gegenwart von Xanthin Jodid in Dijodtyrosin und Thyroxin umzuwandeln, offenbar unter Mitwirkung von H_2O_2 , das bei der Oxydation des Xanthins entsteht³⁰. Die lange umstrittene Frage, welches das primäre Oxydationsprodukt des Jodid-Ions in der Schilddrüse ist, scheint durch den radioautographischen Nachweis von elementarem Jod in Chromatogrammen von Schilddrüsen-Butanolextrakten entschieden zu sein³¹, obwohl hier der Einwand erhoben werden könnte, daß dieses Jod vielleicht nur das Stabilisierungsprodukt der eigentlichen primären (radikalartigen?) Oxydationsstufe darstellt. Diese (oder das Jod selbst) wird jedenfalls sofort nach Entstehen, gewissermaßen in statu nascendi, in cyclische Gruppierungen eingebaut, die in den Benzol- und Imidazolringen des Schilddrüsenoglobulins vorgebildet sind. Das ursprünglich jodfreie Schilddrüsenprotein bindet also Jod³². Im wesentlichen erfolgt der Jodeinbau durch Ringsubstitution in die Tyrosinreste dieser Eiweißmoleküle, wobei offenbar nach den Ergebnissen der klassisch gewordenen Modellversuche von LUDWIG und v. MUTZENBECHER^{33, 34} die Mitwirkung von Fermenten, ja sogar die Mitwirkung der Schilddrüse selbst³⁵ ent-

behrlich ist. Für einen fermentativen Prozeß spricht allerdings die Förderung des Vorganges durch TH. Die Jodierung des proteingebundenen Tyrosins geht in 3 Etappen vor sich: zunächst entsteht 3-Monojodtyrosin^{36, 37}, dann 3,5-Dijodtyrosin³⁸, worauf sich 2 Moleküle Dijodtyrosin unter Abspaltung eines Alaninrestes zu Thyroxin kondensieren³⁹. Der letztgenannte Prozeß, der auch auf rein chemischem Wege möglich ist, muß wohl entsprechend älteren Beobachtungen von PUMMERER als eine Reaktion zweier verschiedener, miteinander in Resonanz stehender Formen des Phenoxyd-Ions von Dijodtyrosin aufgefaßt werden⁴⁰. Hierbei kann anscheinend ein Molekül Dijodtyrosin durch Tyrosin oder Monojodtyrosin vertreten werden, da die entsprechenden Thyroninderivate ebenfalls in der Schilddrüse nachgewiesen wurden (siehe unten). Da diese eigenartige Reaktion sich stets im Gefüge des intakten Schilddrüsenoglobulins, also an peptidgebundenen, in ihrer Lage fixierten Molekülgruppierungen abspielt und auch in vitro an Peptiden des Dijodtyrosins beobachtet wurde⁴¹, ist zusätzlich anzunehmen, daß innerhalb des Eiweißmoleküls eine Annäherung der miteinander reagierenden Dijodtyrosinreste und eine partielle Loslösung dieser Reste aus der Peptidverbindung erfolgt. Nicht alles Jod wird auf diesem Wege in eiweißgebundenes Thyroxin umgewandelt, vielmehr verbleibt der Hauptteil des Jods als Mono- und Dijodtyrosin im Verbande des Thyreoglobulinmoleküls; sein Jodgehalt verteilt sich zu je etwa 33% auf Mono- und Dijodtyrosin und zu 27% auf Thyroxin⁴². Der Rest des organisch gebundenen Thyreoglobulinjods, welches 97% des gesamten Schilddrüsenjods ausmacht⁴³, entfällt auf eine ganze Reihe jodhaltiger Verbindungen, deren chemische Natur erst teilweise bekannt ist. Durch Autoradiographie ein- und zweidimensionaler Chromatogramme von alkalischen Thyreoglobulinhydrolysaten gelang es, folgende jodhaltige Aminosäuren als präformierte Bausteine des Thyreoglobulinmoleküls nachzuweisen: 3-Monojodtyrosin⁴⁴, 3,5-Dijodtyrosin⁴⁴, Thyroxin⁴⁴, Dijodthyronin^{45, 46}, Trijodthyronin⁴⁵, Monojodhistidin⁴⁶ und drei noch nicht identifizierte Stoffe⁴⁷. Der Gesamtprozeß der „iodization“ wird spezifisch gefördert durch TH^{14, 15, 48}, vor allem in seinem letzten Abschnitt. Nach Hypophysektomie ist er auf der Dijodtyrosinstufe unterbrochen⁴⁹. Rhodanid ist ohne direkten Einfluß auf die organische Bindung des Jods und verzögert sie nur mittelbar durch Drosselung des Jodidnachschiebes⁵⁰. Dagegen unterliegt die „iodization“ einer spezifischen Hemmung durch die schwefelhaltigen Thyreostatika, die sich vom Thioharnstoff ableiten (Thioharnstoff, Thiouracil-, Thiazol-, Thiodiazol-, Thiobenzimidazolderivate). Diese Stoffe blockieren den Übergang des Jodids in organische Bindung bei geeigneter Dosierung vollständig⁵¹ und bewirken so eine Rückstauung von Jodid in der Schilddrüse, ohne jedoch in den Vorgang der „iodination“ einzugreifen^{8, 52, 53}.

Thiouracil bewirkt außerdem in Dosen, die keinen kompletten Block der Thyroxinsynthese zur Folge haben, die Bildung atypischer jodhaltiger Schilddrüsenproteine, offenbar infolge einer qualitativen Fehlleitung des Jodeinbaus in das an sich unveränderte (und unveränderliche, siehe unten) Mutterprotein⁵⁴. Im extremen Fall verhindert Thiouracil vollständig die Jodierung des Eiweißes der Schilddrüse, welche dann nur ein abnormes, jodfreies, biologisch unwirksames Thyreoglobulin absondert⁵⁵. Rhodanid und Thioharnstoffderivate (Thiouracil) greifen also in getrennte Phasen des Jodhaushaltes ein. Doch scheint auch der Wirkung der Thioharnstoff-Abkömmlinge ein biologischer Antagonismus gegenüber dem Jod zugrundezuliegen, analog den Beziehungen zwischen J- und SCN-Ionen, und zwar derart, daß Thioharnstoff und Thiouracil die Perjodasewirkung durch Verdrängung des Jodids von der Oberfläche des Enzymsystems und bevorzugte Oxydation blockieren⁵⁶. Thioharnstoff⁵⁷ und Thiouracil⁵⁸ werden ebenso wie Rhodanid²⁴ selektiv in der Schilddrüse gespeichert. Diese Tatsache weist auf wichtige Funktionen der Schilddrüse im Schwefelstoffwechsel hin, die auch darin zum Ausdruck kommen, daß die Schilddrüse als einziges Organ des Körpers imstande ist, Thioharnstoff zu Sulfat zu oxydieren⁵⁶. Auch Jodid selbst in hohen Dosen blockiert wie Thiouracil die Thyroxinsynthese⁵⁹, und zwar um so mehr, je höher der Konzentrationsgradient Schilddrüsenjodid/Serumjodid im Zeitpunkt der Jodapplikation ist²³; diese Wirkung liefert neben anderen Effekten (siehe unten) die Grundlage für die Anwendung der LUGOLSchen Lösung bei Morbus BASEDOW. Es ist nicht ausgeschlossen, daß ein solcher Jodideffekt an der Ausbildung eines „homöostatischen“ Regulationsmechanismus zur Konstanzhaltung der Hormonproduktion in der Schilddrüse beteiligt ist⁵⁹, doch tritt die blockierende Wirkung des Jodids erst bei Dosen auf, die außerhalb des physiologischen Bereichs liegen (in diesem Bereich nimmt die Thyroxinproduktion mit steigendem Blutjodidspiegel zu).

Durch den Einbau des in der Drüse gespeicherten Jodids in ein ursprünglich jodfreies, schilddrüsenpezifisches Protein entsteht der charakteristische Eiweißkörper der Schilddrüse, welcher gleichzeitig die Speicherform des Schilddrüsenhormons repräsentiert, das Thyreoglobulin. Seine Abstammung von einem jodfreien Mutterprotein wird dadurch erwiesen, daß bei Behinderung des Prozesses der Jodeinlagerung, wie sie bei Myxödem oder nach Thiouracilgaben eintritt, sich an Stelle des normalen ein jodfreies Thyreoglobulin in der Schilddrüse findet^{32, 55}. Aber auch unter physiologischen Verhältnissen ist das Thyreoglobulin in der Schilddrüse von jodfreien, im übrigen gleich zusammengesetzten Globulinen begleitet, die offenbar die noch nicht jodierten Vorstufen des Thyreoglobulins darstellen. Die Synthese dieses jodfreien Serumproteins und seine Jodierung zu Thyreoglobulin sind Vorgänge, die unabhängig von-

einander in der Schilddrüse verlaufen^{60, 61}. Durch Anwendung der Technik fraktionierter Aussalzung gelang es, aus Schilddrüsenextrakten drei solcher jodfreier oder jodarmer Stammglobuline zu isolieren, die sich nur durch den Jodgehalt vom Thyreoglobulin unterscheiden⁶². Dieses ist offenbar nur das Endprodukt einer Entwicklung, in deren Verlauf ein für die Schilddrüse typisches Protein durch stufenweise Jodierung in die Vorratsform des Schilddrüsenhormons verwandelt wird⁶³. Da das Thyreoglobulin im selben Maße, wie es auf diesem Wege entsteht, auch wieder unter Thyroxinfreisetzung zerfällt, liegt hier ein dynamisches Gleichgewicht vor, das die Konstanzhaltung des Thyreoglobulinvorrates bewirkt und sich auf den gesamten Jodstoffwechsel erstreckt, insofern als „iodination“ und „iodization“ im gleichen Tempo verlaufen und dadurch einen „steady state“ des Jods in der Schilddrüse garantieren⁶⁴.

Das von den älteren Untersuchern⁶⁵ als einheitliches Globulin vom Molekulargewicht 650 000 aufgefaßte Thyreoglobulin ist nach neueren Befunden⁶² ein typisches reversibel-dissoziabiles Protein, welches in mindestens 3 Formen von gleichem Jodgehalt, aber verschiedener Molekülgröße in der Schilddrüse vorliegt. Es handelt sich hier um drei verschiedene Aggregationszustände desselben Proteins, was auch aus der Konstanz der Aminosäureproportionen in den verschiedenen Thyreoglobulinen hervorgeht^{66, 67}. Bei der histologischen Untersuchung mittels der Gefrier-trocknungsmethode oder der Radioautographie erscheint das Thyreoglobulin zunächst in Tröpfchenform als intracelluläres Kolloid²⁶, welches dann in das Lumen der Follikelhöhle hinein sezerniert und dort gespeichert wird. Unter dem Einfluß von Sekretionsreizen (TH) wird das Kolloid wieder in die Follikelzellen zurückresorbiert, zusammen mit neu gebildetem Thyreoglobulin in einem deutlich veränderten Zustand nach der Zellbasis transportiert und von da ins Blut hinein abgegeben. Die an dem färberischen Verhalten klar erkennbare Veränderung, die vor dem Übergang ins Blut an dem Schilddrüsenkolloid, also dem Thyreoglobulin, vor sich geht, besteht in einer Molekülverkleinerung, die auf zwei Wegen zustandekommt: durch hydrolytische Spaltung des Kohlenhydratanteils und eine solche der Eiweißkomponente. Das Thyreoglobulin, welches sich in physikalisch-chemischer Hinsicht wie ein Globulin verhält, ist seinem chemischen Aufbau nach ein Glykoprotein, dessen prosthetische Gruppe der Hyaluronsäure nahesteht und für die hohe Viscosität des Kolloids verantwortlich ist⁶⁸; daneben ist in der Schilddrüse noch ein anderes, biologisch unwirksames, hochvisköses Glykoprotein vorhanden. Die Hydrolyse des Mucopolysaccharidanteils dieser Proteide erfolgt durch eine sehr aktive Hyaluronidase (einen „spreading factor“)⁶⁹; dieses Ferment wird von den Follikelzellen ins Kolloid sezerniert und dient dazu, den Übergang des Schilddrüsenhormons aus seiner gallertigen nichtdiffusiblen Speicherform in die Blut-

bahn durch Herabsetzung der Viscosität zu erleichtern. Die Spaltung der Eiweißkomponente des Thyreoglobulins wird durch schilddrüsen-eigene Proteasen und Peptidasen bewirkt^{26, 70-72}, welche bisher nur unzureichend charakterisiert sind. Die komplexe Schilddrüsenprotease gehört dem Kathepsintyp an; ihr pH -Optimum liegt bei 3,5⁷³ bis 4,0⁷⁰; sie wird durch TH aktiviert und durch Jodid gehemmt²⁶. Die Aktivierung der Proteolyse durch TH hat zur Folge, daß unter dem Einfluß dieses Hormons die Freisetzung von Thyroxin aus der Schilddrüse verstärkt⁷⁴ und der Jodgehalt der Schilddrüse herabgesetzt wird⁷⁵. Wie TH wirkt auch Thiouracil, offenbar auf dem Umweg über eine verstärkte TH-Produktion^{53, 74}. Die Hemmung der Proteolyse und damit der Thyroxinfreisetzung durch große Joddosen ist eine der Ursachen für deren ruhigstellende Wirkung auf die Schilddrüse. Die Proteolyse verläuft stufenweise unter partieller Abspaltung der jodhaltigen Aminosäuren, wobei zunächst Mono- und Dijodtyrosin, später Thyroxin im Hydrolysat auftreten⁷³. Diesen proteolytischen Vorgängen verdanken die kleinen Mengen freier jodhaltiger Aminosäuren, die in der Schilddrüse stets vorhanden sind und insgesamt etwa 3% des Schilddrüsenjods ausmachen, ihre Entstehung^{76, 77}. Unter ihnen stehen Thyroxin und 3,5-Dijodtyrosin obenan, die in freier Form je 0,5% des Schilddrüsenjods repräsentieren⁷⁸; trotz dieses geringen Wertes ist die Konzentration des freien Thyroxins in der Schilddrüse über 100mal höher als im Plasma. Daneben finden sich in sehr kleinen Mengen 3-Monojodtyrosin, das ganz fehlen kann⁷⁸, und zwei noch unbekannte jodhaltige Substanzen (Stoff 1 und 3)^{76, 77}. Von all diesen Spaltprodukten wird lediglich das Thyroxin (frei oder peptidgebunden) unverändert ins Blut abgegeben, während Mono- und Dijodtyrosin noch in der Schilddrüse enzymatisch entjodet werden; Schilddrüsenstücke spalten *in vitro* aus Mono- und Dijodtyrosin, nicht aber aus Thyroxin Jod ab^{79, 80}. Das so freigesetzte Jod wird sofort zur Resynthese von Thyreoglobulin verwendet, woraus ein Kreislauf des Jods in der Schilddrüse entsteht. Die intrathyreoidale Proteolyse bewirkt einen starken Anstieg des osmotischen Druckes in den Follikelzellen, der als Sekretionsreiz wirkt und den Übergang von Thyroxin in die Blutbahn stimuliert.

Die Frage, ob das freie Thyroxin die eigentliche Wirkform des Schilddrüsenhormons darstellt, ist noch nicht endgültig beantwortet. Zwar ist mit den modernen Methoden der Autoradiographie markierter Chromatogramme der Nachweis freien Thyroxins im Blutserum erbracht⁸¹ und daraus der Schluß gezogen worden, daß dies die Form ist, in der das Schilddrüsenhormon zirkuliert; doch widerspricht dem die vielfach bestätigte Tatsache, daß Thyreoglobulin⁸², künstliche jodierte Proteine^{83, 84} und peptidhaltige Partialhydrolysate von Thyreoglobulin^{85, 86} eine viel stärkere Schilddrüsenwirksamkeit entfalten, als ihrem Gehalt an

l-Thyroxin entspricht. Es liegt danach nahe anzunehmen, daß die intra-thyreoidale Proteolyse teilweise schon auf der Peptidstufe stehen bleibt und das auf diese Weise gebildete thyroxinhaltige Peptid (oder Peptidgemisch), dem vielleicht eine spezifische Aminosäureanordnung zukommt, das wahre Hormon repräsentiert⁸⁵. Die Verschiedenheit des eigentlichen Schilddrüsenhormons vom Thyroxin wird auch dadurch wahrscheinlich gemacht, daß im Körper aus J¹³¹ gebildetes Thyroxin sich völlig anders verhält als injiziertes Radiothyroxin⁸⁷. Die Entstehung von freiem Thyroxin und seine Abgabe ins Blut, wo es in loser Bindung an Albumin und α -Globulin als „proteingebundenes Jod“ auftritt⁸⁸, wäre dann bereits als eine beginnende Inaktivierung aufzufassen. Es bereitet aber Schwierigkeiten, die Auffassung von der Peptidnatur des wahren Schilddrüsenhormons mit den Beobachtungen von THIBAUT⁸⁹⁻⁹⁰ über das „aktive Thyroxin“ in Einklang zu bringen. Danach ist das Thyroxin als solches unwirksam und erlangt erst nach einem Kontakt mit überlebenden Organen (Darmschleimhaut) biologische Aktivität. Die so entstandene aktive Form des Thyroxins entsteht aus diesem durch fermentative Decarboxylierung und ist identisch mit Thyroxamin oder N-Methylthyroxamin⁹¹. Es ist indessen noch nicht bewiesen, daß dieses „aktive Thyroxin“, von dem man nur einzelne Spezialfunktionen kennt (Synthese von Coenzym A aus Pantothensäure⁹², Sensibilisierung des Darmes gegen Adrenalin⁹³), mit der Wirkform des Schilddrüsenhormons identisch ist. Die mit verschiedenen Methoden ermittelte Tagesproduktion an Thyroxin, die stark mit der Tierart und der Körpergröße variiert (Ratte 0,9—3,5, Hund 0,8, Ziege 0,6 γ Thyroxinjod/100 g/Tag)^{94, 95}, ist offenbar eine Funktion der Körperoberfläche und beträgt in der ganzen Säugetierreihe durchschnittlich 0,25 mg Thyroxin (= 0,17 mg Thyroxinjod) pro qm Oberfläche⁹⁶. Wichtig ist die Rückkopplungswirkung des Thyroxins auf die Schilddrüse, die durch Thyroxin stillgelegt wird⁹⁷.

Die Strukturspezifität der Thyroxinwirkung ist eine sehr ausgeprägte⁹⁸. Die Aktivität des l-Thyroxins wird von keinem andren Stoff erreicht; d-Thyroxin besitzt bei der Ratte 30%, beim Menschen etwa 12% der Wirksamkeit des l-Isomeren^{99, 100}. Andererseits ist die Thyroxinwirkung nicht an die Anwesenheit von Jod gebunden, da auch Tetrachlor-, Tetrabrom- und Tetranitrothyronin Schilddrüsenwirksamkeit besitzen^{101, 102, 103}. Eine der Voraussetzungen für hierfür ist die Möglichkeit einer Oxydation zu p- oder o-chinoiden Stoffen; Thyroxinisomere mit m-ständigem OH sind unwirksam⁹⁸. Dijodtyrosin verhält sich je nach dem angewandten Test verschieden; es fördert die Kaulquappenmetamorphose wie Thyroxin, ist aber beim Menschen wirkungslos oder thyroxin-antagonistisch wirksam⁹⁸. Veränderungen der Position des Jodatoms (2', 6'-Dijodthyronin) oder der Seitenkette (Ester der 3,5-Dijod-4-oxybenzoesäure) führen zur Entstehung von Antithyroxin-

effekten. Diese sind sehr wenig strukturspezifisch; neben jodierten Benzoe-, Salicyl-, p-Oxybenzoe- und Phenyllessigsäuren sind auch Benzoesäure selbst, Resorcin, Phloroglucin, p-Aminobenzoesäure und eine große Zahl von Sulfonamiden Thyroxin-Antagonisten¹⁰⁴⁻¹¹¹. Im Gegensatz zu den schwefelhaltigen Thyreostatika wirken die aromatischen Antithyroxine nicht auf die Größe und Histologie der Schilddrüse¹¹².

Die inkretorische Aktivität der Schilddrüse unterliegt einer eigentümlichen Selbststeuerung unter Mitwirkung des TH der Hypophyse. Die Anregung der Schilddrüsentätigkeit durch das TH wird durch zwei Mechanismen gezügelt und auf ein optimales Maß einreguliert: einmal dadurch, daß Thyroxin die Wirkung des TH hemmt¹¹³ und zweitens durch die Inaktivierung des TH in der Schilddrüse^{114, 115}. Beide Mechanismen können zur Erklärung der kropferzeugenden Wirkung der Thiouracilderivate herangezogen werden. Thiouracil verhindert, wie oben gezeigt, die Thyroxinsynthese und damit das Zustandekommen des TH-antagonistischen Thyroxineffektes. Es verhindert außerdem die inaktivierende Wirkung, die Schilddrüsgewebe in vitro und in vivo auf TH ausübt und ihrem Wesen nach offenbar oxydativer Art ist, da sie durch Behandlung von TH mit elementarem Jod nachgeahmt werden kann¹¹⁶. Wahrscheinlich ist der thyreotrope Effekt des TH gekoppelt an den Ablauf eines oxydoreduktiven Mechanismus in der Schilddrüse, der durch Jod (Bildung einer inaktiven Jod-TH-Verbindung) blockiert¹¹⁷ und durch Thiouracilderivate aktiviert wird. Die Spezifität dieses Vorganges geht daraus hervor, daß die Thiouracilderivate zwar reduzierend wirken und Jod binden, aber durch andere reduzierende Stoffe nicht oder nur teilweise vertretbar sind¹¹⁶. Bei der Inaktivierung des TH in der Schilddrüse handelt es sich nicht um eine irreversible Zerstörung, da das inaktivierte Hormon durch Erwärmen oder durch Thiouracil in vitro und in vivo (beim thiouracilbehandelten Huhn) wieder regeneriert wird¹¹⁶. Inaktives, oxydiertes TH, welches bei normalen Tieren unwirksam ist, entfaltet bei thiouracilbehandelten Tieren starke thyreotrope Wirksamkeit. Darüber hinaus wird sogar die biologische Wirkung von auf dem üblichen Wege hergestellten TH-Präparaten durch Vorbehandlung mit Thiouracil in vitro und durch gleichzeitige Verabfolgung von Thiouracil beim Huhn auch in vivo weit über das normale Maß hinaus verstärkt, ein Effekt, der als „hyperactivation“ bezeichnet wird und wohl darauf beruht, daß Spuren von Hemmstoffen, die in diesen Hormonpräparaten vorhanden sind, ausgeschaltet werden^{116, 118}. Es ist von Interesse, daß jodhaltige Thiouracilderivate (z. B. 5-Jod-2-thiouracil) diesen TH-aktivierenden, vom therapeutischen Standpunkt aus unerwünschten, weil kropferzeugenden Effekt nicht besitzen und daher für die Behandlung von Thyreotoxikosen geeigneter sind als die bisher üblichen Thiouracilderivate¹¹⁹⁻¹²¹. Die oxydative Hemmung der TH-Wirkung durch Jod ist

einer der Mechanismen, die zur Erklärung des Heileffekts der LUGOLSchen Lösung bei Hyperthyreosen herangezogen werden müssen.

Gegenüber den Fortschritten der Jodstoffwechselforschung sind die Ergebnisse der biochemischen Analyse anderer Schilddrüsenfunktionen relativ dürftig. Es besteht kein Zweifel, daß die Schilddrüse außer dem Thyreoglobulin noch eine Reihe anderer Wirkstoffe produziert, von denen aber bisher kaum etwas bekannt ist. A. MANSFELD¹²² isolierte aus der Schilddrüse und aus Blut zwei Antagonisten des Thyroxins, die beiden „Kühlhormone“ Thermothyrin A und B, von denen jenes bei hoher Außentemperatur, aber jahreszeitenunabhängig sezerniert wird, während dieses nur im Sommer, aber ohne Beziehung zur Außentemperatur im Blut gefunden wird. Es handelt sich um kristalline Stoffe lipoiden Charakters mit den Bruttoformeln $C_{20}H_{40}O$ bzw. $C_{20}H_{42}$ und den Schmelzpunkten 53° und 66° . MANSFELD vermutet auf Grund der Formeln eine Verwandtschaft dieser gegenüber Hitze- und Säureeinwirkung außergewöhnlich resistenten Stoffe mit dem Vitamin A, dessen thyroxin-antagonistische Wirkung lange bekannt, aber hinsichtlich ihres Mechanismus noch recht rätselhaft ist¹²³. Eine starke Zunahme der Produktion von Thermothyrin A, die einer vegetativen (parasymphatischen) Steuerung unterliegt^{123a}, wurde nach heißen Dampfbädern beobachtet¹²⁴. Ein weiteres vom Thyroxin verschiedenes Schilddrüsenhormon verhindert die Entwicklung von Magengeschwüren nach Histaminapplikation¹²⁵. Endlich läßt der ungewöhnlich hohe Gehalt der Schilddrüse an Inosit¹²⁶ darauf schließen, daß dieser der Vitamin-B-Gruppe zugehörige Wirkstoff als Coenzym oder Coenzymbestandteil eine wesentliche Rolle in der Schilddrüsenphysiologie spielt.

Literatur.

- ¹ HARINGTON, C. R., and G. BARGER: *Biochemic. J.* **21**, 169 (1927). Vgl. Sir C. HARINGTON: *Endocrinology* **49**, 401 (1951). — ² SALTER, W. T.: *The endocrine functions of iodine*. Cambridge (Mass.): Harvard Univ. Press 1940. — ³ SALTER, W. T., and E. A. MCKAY: *Endocrinology* **35**, 380 (1944). — ⁴ HERTZ, S., A. ROBERTS and R. O. EVANS: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **38**, 510 (1938). — ⁵ HAMILTON, J. G., and M. H. SOLEY: *Amer. J. Physiol.* **127**, 557 (1939). — ⁶ ASTWOOD, E. B.: *J. of Pharmacol.* **78**, 79 (1943). W. E. GRIESBACH, and H. D. PURVES: *Brit. J. Exper. Path.* **24**, 174 (1943). — ⁷ TAUROG, A., W. TONG, and J. L. CHAIKOFF: *J. of Biol. Chem.* **191**, 677 (1951). — ⁸ VANDERLAAN, J. E., and W. P. VANDERLAAN: *Endocrinology* **40**, 403 (1947). — ⁹ HAMILTON, J. G., and W. H. SOLEY: *Amer. J. Physiol.* **131**, 135 (1940). — ¹⁰ SALTER, W. T.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **50**, 358 (1949). — ¹¹ LEIN, A.: *Endocrinology* **32**, 429 (1943). — ¹² STANLEY, M. M., and E. B. ASTWOOD: *Endocrinology* **41**, 66 (1947). — ¹³ KEATING, F. R., R. W. RAWSON, W. PEACOCK, and R. D. EVANS: *Endocrinology* **36**, 137 (1945). — ¹⁴ LEBLOND, C. P., and P. SÜE: *Amer. J. Physiol.* **134**, 549 (1941). — ¹⁵ STANLEY, M. M., and E. B. ASTWOOD: *Endocrinology* **44**, 49 (1949). — ¹⁶ RABEN, M. S., and E. B. ASTWOOD: *J. Clin. Invest.* **28**, 1347 (1949). — ¹⁷ BARKER, M. H.: *J. Amer. Med. Assoc.* **106**, 762 (1936). — ¹⁸ RAWSON, R. W., S. HERTZ, and J. H. MEANS: *Ann. Int. Med.* **19**, 829

- (1943). — ¹⁹ STANLEY, M. M., and E. B. ASTWOOD: *Endocrinology* **42**, 107 (1948). — ²⁰ HAINES, S., zit. nach R. W. RAWSON: *J. Clin. Invest.* **28**, 1330 (1949). — ²¹ RICHARDS, C. E., R. J. BROCKHURST, and T. H. COLEMAN: *J. Clin. Endocrin.* **9**, 446 (1949). — ²² ASTWOOD, E. B.: *J. of Pharmacol.* **78**, 79 (1943). — ²³ RABEN, M. S.: *Endocrinology* **45**, 296 (1949). — ²⁴ WOOD, J. L., and E. F. WILLIAMS: *J. of Biol. Chem.* **177**, 59 (1949). — ²⁵ DEMPSEY, E. W.: *Endocrinology* **34**, 27 (1944). E. DE ROBERTIS, and GRASSO R.: *ebenda* **38**, 137 (1946). — ²⁶ DE ROBERTIS, E.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **50**, 317 (1949). — ²⁷ KRACHT, J., u. U. KRACHT: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **213**, 429 (1951). — ²⁸ GLOCK, G. E.: *Nature (Lond.)* **154**, 460 (1944); **158**, 169 (1946). — ²⁹ SCHACHNER, H., A. L. FRANKLIN, and J. L. CHAIKOFF: *J. Biol. Chem.* **151**, 191 (1943). — ³⁰ KESTON, A. S.: *J. of Biol. Chem.* **153**, 335 (1944). — ³¹ GROSS, J., and C. P. LEBLOND: *Endocrinology* **48**, 714 (1951). — ³² HAMILTON, J. G.: *J. Applied Phys.* **12**, 440 (1941). — ³³ LUDWIG, W., u. P. VON MUTZENBECHER: *Hoppe-Seylers Z.* **258**, 195 (1939). — ³⁴ MUTZENBECHER, P. VON: *Hoppe-Seylers Z.* **261**, 253 (1939). — ³⁵ LIPNER, H. J., and S. B. BARKER: *Amer. J. Physiol.* **155**, 451 (1948). — ³⁶ FINK, R. M., C. H. DENT, and K. FINK: *Nature (Lond.)* **160**, 801 (1947). — ³⁷ FINK, K., and R. M. FINK: *Science (Lancaster, Pa.)* **108**, 358 (1948). — ³⁸ TAUROG, A., and J. L. CHAIKOFF: *J. of Biol. Chem.* **169**, 49 (1947). — ³⁹ CHAIKOFF, J. L., and A. TAUROG: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **50**, 377 (1949). — ⁴⁰ HARRINGTON, C. R.: *J. Chem. Soc. Lond.* **1944**, 193. — ⁴¹ PITT-RIVERS, R.: *Biochemic. J.* **43**, 223 (1948). — ⁴² ROCHE, J., M. JUTISZ, S. LISSITZKY, and R. MICHEL: *Biochim. Biophys. acta* **7**, 257 (1951). — ⁴³ TONG, W., A. TAUROG, and J. L. CHAIKOFF: *J. of Biol. Chem.* **191**, 665 (1951). — ⁴⁴ TAUROG, A., W. TONG, and J. L. CHAIKOFF: *J. of Biol. Chem.* **184**, 83 (1950). — ⁴⁵ HIRD, F. J. R., and V. M. TRIKOJUS: *Austral. J. Sci.* **10**, 185 (1948). — ⁴⁶ ROCHE, R., G. LISSITZKY, and R. MICHEL: *C. r. Acad. Sci. Paris* **232**, 2047 (1951). — ⁴⁷ TISHKOFF, G. H., R. BENNETT, V. BENNETT, and L. L. MILLER: *Science (Lancaster, Pa.)* **110**, 452 (1949). — ⁴⁸ MORTON, M. E., J. PERLMAN, and J. L. CHAIKOFF: *J. of Biol. Chem.* **140**, 603 (1941). — ⁴⁹ CHAIKOFF, J. L., and A. TAUROG: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **50**, 396 (1949). — ⁵⁰ WOLFF, J., J. L. CHAIKOFF, A. TAUROG, and L. RUBIN: *Endocrinology* **39**, 140 (1946). — ⁵¹ STANLEY, M. M., and E. B. ASTWOOD: *Endocrinology* **42**, 107 (1948); **44**, 588 (1949). — ⁵² TAUROG, A., J. L. CHAIKOFF, and D. D. FELLER: *J. of Biol. Chem.* **171**, 189 (1947). — ⁵³ TAUROG, A., W. TONG, and J. L. CHAIKOFF: *J. of Biol. Chem.* **191**, 677 (1951). — ⁵⁴ ROCHE, J., R. MICHEL, O. MICHEL, G. DELTOUR, and S. LISSITZKY: *Biochim. Biophys. acta* **6**, 572 (1951). — ⁵⁵ GRASSO, R.: *Anat. Rec.* **95**, 365 (1946). — ⁵⁶ SCHULMAN, J.: *J. of Biol. Chem.* **186**, 717 (1950). — ⁵⁷ SCHULMAN, J., and R. P. KEATING: *J. of Biol. Chem.* **183**, 215 (1950). — ⁵⁸ WILLIAMS, R. H., A. R. WEINGLASS, and G. A. KAY: *Amer. J. Med. Sci.* **207**, 701 (1944). — ⁵⁹ WOLFF, J., and J. L. CHAIKOFF: *J. of Biol. Chem.* **174**, 555 (1948). — *Endocrinology* **42**, 468 (1948); **43**, 174 (1948). — ⁶⁰ SALTER, W. T., R. E. CORTELL, and E. A. MCKAY: *J. of Pharmacol.* **85**, 310 (1945). — ⁶¹ ASTWOOD, E. B., and A. BISSELL: *Endocrinology* **34**, 282 (1944). — ⁶² DERRIEN, Y., R. MICHEL, and J. ROCHE: *Biochim. Biophys. acta* **2**, 454 (1948). — ⁶³ CAVETT, J. W.: *J. of Biol. Chem.* **114**, 65 (1936). — ⁶⁴ DOUGHERTY, J., J. GROSS, and C. P. LEBLOND: *Endocrinology* **48**, 700 (1951). — ⁶⁵ HEIDELBERGER, M., and W. W. PALMER: *J. of Biol. Chem.* **101**, 433 (1933). — HEIDELBERGER, M., and K. O. PEDERSEN: *J. Gen. Physiol.* **19**, 95 (1935). — ⁶⁶ ROCHE, J., R. MICHEL, et M. LAFON: *C. r. Soc. Biol. Paris* **141**, 301 (1947). — ⁶⁷ DERRIEN, Y., R. MICHEL, K. O. PEDERSEN, et J. ROCHE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **143**, 191 (1949). — ⁶⁸ GERSH, J.: *J. Endocrinology* **6**, 282 (1950). — ⁶⁹ LEVINE, M. D.: *J. Endocrinol.* **6**, 288 (1950). — ⁷⁰ KAMNER, M. E. A. PERANIO and M. BRUGER: *Endocrinology* **46**, 353, 359 (1950). — ⁷¹ DZIEMIAN, A. J.: *J. cell. comp. Physiol.* **21**, 339 (1943). — ⁷² ROCHE, J., G. DELTOUR, S. LISSITZKY, et R. MICHEL: *C. r. Soc. Biol. Paris* **144**, 1321 (1950). —

- ⁷³ ROCHE, J., G. DELTOUR, R. MICHEL, et S. LISSITZKY: C. r. Soc. Biol. Paris **144**, 1647 (1950). — ⁷⁴ WOLFF, J., and J. L. CHAIKOFF: Endocrinology **48**, 284 (1951). — ⁷⁵ GRAB, W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **167**, 413 (1932). — ⁷⁶ GROSS, J., C. P. LEBLOND, A. L. FRANKLIN, and J. H. QUASTEL: Science **111**, 605 (1950). — ⁷⁷ GROSS, J., and C. P. LEBLOND: Endocrinology **48**, 714 (1951). — ⁷⁸ TONG, W., A. TAUROG, and J. L. CHAIKOFF: J. of Biol. Chem. **191**, 665 (1951). — ⁷⁹ ROCHE, J., R. MICHEL, O. MICHEL, et S. LISSITZKY: C. r. Soc. Biol. Paris **145**, 288 (1951). — ⁸⁰ ALBERT, A., and F. R. KEATING: Endocrinology **48**, 669 (1951). — ⁸¹ TAUROG, A., J. L. CHAIKOFF, and W. TONG: J. of Biol. Chem. **184**, 99 (1950). — ⁸² DELTOUR, G. H., S. MEYER, R. MICHEL, et J. ROCHE: C. r. Soc. Biol. Paris **143**, 192 (1949). — ⁸³ ROTH, P.: Ann. endocrin. (Fr.) **11**, 504 (1950). — ⁸⁴ FRIEDEN, E., and R. J. WINZLER: Endocrinology **43**, 40 (1948). — J. G. HAMILTON, A. ALBERT, and M. H. POWER: ebenda **43**, 406 (1948). — ⁸⁵ ABELIN, J., et H. ISLIKER: Helvet. chim. Acta **32**, 115 (1949). — ⁸⁶ ABELIN, I., and P. HUBER: Acta endocrinol. (dän.) **6**, 1 (1951). — ⁸⁷ MYANT, N. B., and E. E. POCHIN: Clin. Sci. **9**, 421 (1951). — ⁸⁸ TAUROG, A., and J. L. CHAIKOFF: J. of Biol. Chem. **176**, 639 (1948). — ⁸⁹ THIBAUT, O.: C. r. Soc. Biol. Paris **142**, 499 (1948). — Arch. Sci. Physiol. **1**, 459 (1948). — ⁹⁰ THIBAUT, O.: Ann. endocrin. (Fr.) **11**, 212 (1950). — ⁹¹ THIBAUT, O., et A. LACHAZE: C. r. Acad. Sci. Paris **232**, 1318 (1951). — ⁹² COHEN, G. N., and B. MINZ: Arch. Sci. Physiol. **4**, 145 (1950). — ⁹³ MINZ, B., et G. N. COHEN: C. r. Soc. Biol. Paris **143**, 800, 803 (1949). — ⁹⁴ TAUROG, A., and J. L. CHAIKOFF: J. of Biol. Chem. **169**, 49 (1947). — ⁹⁵ TAUROG, A., J. L. CHAIKOFF, and C. ENTENMAN: Endocrinology **40**, 86 (1947). — ⁹⁶ SALTER, W. T.: J. clin. Endocrin. **11**, 758 (1951). — ⁹⁷ WOLFF, J.: Endocrinology **48**, 284 (1951). — ⁹⁸ SALTER, W. T.: The Hormones (New York, Academic Press) **2**, 181 (1950). — ⁹⁹ GRIESBACH, W. E., T. H. KENNEDY, and H. D. PURVES: Endocrinology **44**, 445 (1949). — ¹⁰⁰ PITT-RIVERS, R., and J. LERMAN: J. Endocrinol. **5**, 223 (1947). — ¹⁰¹ LERMAN, J., and C. R. HARRINGTON: J. Clin. Invest. **27**, 546 (1948). — ¹⁰² KENNEDY, T. H., and W. E. GRIESBACH: Endocrinology **44**, 484 (1949). — ¹⁰³ LIPMANN, F., and C. H. DU TOIT: Science (Lancaster, Pa.) **113**, 474 (1951). — ¹⁰⁴ WOOLLEY, D. W.: J. of Biol. Chem. **164**, 11 (1946). — ¹⁰⁵ FRIEDEN, E., and R. J. WINZLER: J. of Biol. Chem. **179**, 423 (1949). — ¹⁰⁶ CORTELL, R.: J. clin. Endocr. **9**, 955 (1949). — ¹⁰⁷ SHEAHAN, M. M., J. H. WILKINSON, and N. F. MACLAGAN: Biochem. J. **48**, 188 (1951). — ^{107a} BARKER, S. B., C. E. KIELY, H. B. DIRKS, H. M. KLITGAARD, S. C. WANG, and S. WAWZONEK: J. of Pharmacol. **99**, 202 (1951). — Endocrinology **48**, 70 (1951). — ¹⁰⁸ MCKENZIE, C. J., J. B. MCKENZIE, A. M. MCCOLLUM: Science (Lancaster, Pa.) **94**, 518 (1941). — ¹⁰⁹ FRANKLIN, A. L., S. R. LERNER, and J. L. CHAIKOFF: J. of Biol. Chem. **153**, 151 (1944). — ¹¹⁰ KEESER, E.: Klin. Wschr. **1950**, 494. — ¹¹¹ BULL, G. M., and R. FRASER: Lancet **1950** I, 851 — DONIACH, J., and R. FRASER: ebenda 855. — ¹¹² BOYCOTT, M. M., J. B. FOOTE, M. M. SHEAHAN, and N. F. MACLAGAN: J. of Endocrinol. **7**, XXXI (1951). — ¹¹³ CORTELL, R., and R. W. RAWSON: Endocrinology **35**, 488 (1944). — ¹¹⁴ RAWSON, R. W., G. D. STERNE, and J. C. AUB: Endocrinology **33**, 240 (1942). — ¹¹⁵ ALBERT, A., and R. W. RAWSON: J. Clin. Invest. **25**, 916 (1946). — ¹¹⁶ ALBERT, A., R. W. RAWSON, C. RIDDELL, P. MERRILL, and B. LENNON: Endocrinology **40**, 361 (1947). — ALBERT, A., R. W. RAWSON, P. MERRILL, B. LENNON, and C. RIDDELL: J. of Biol. Chem. **166**, 637 (1946). — Endocrinology **40**, 299, 303 (1947). — ¹¹⁷ RAWSON, R. W.: Ann. N.Y. Acad. Sci. **40**, 491 (1948). Vgl. W. T. SALTER: The Hormones (New York, Academic Press) **2**, 312 (1950). — ¹¹⁸ WESSELS, J., E. L. NOACH, and F. J. A. PAESI: Acta physiol. pharm. neerl. **1**, 408 (1950). — ¹¹⁹ BARRETT, H. W., F. X. GASSNER, and K. DITTMER: Endocrinology **48**, 189 (1951). — ¹²⁰ GASSNER, F. X., M. L. HOPWOOD, E. A. HERROLD, and A. J. PLUMMER: J. Clin. Endocrinol. **10**, 1485 (1950). — ¹²¹ J. C. MCCLINTOCK, and J. J. A. LYONS: J. Clin. Endocrinol. **11**,

111 (1950). — ¹²² MANSFELD, A.: Schweiz. med. Wschr. 1946, 439. — ¹²³ MANSFELD, G.: Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. Basel: B. Schwabe 1943. — ^{123a} BERDE, B.: Experientia 4, 231 (1948). — ¹²⁴ SUOMALAINEN, u. E. L. MAKIPAJA: Experientia 7, 384 (1951). — ¹²⁵ NASSET, E. S., and R. N. WATMAN: Abstr. Comm., 18th Int. Physiol. Congress, Copenhagen 1950, 372. — ¹²⁶ MEYER, A. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 62, 111 (1946).

W. GRAB (Elberfeld): Pharmakologie der Schilddrüsentätigkeit.

Mit 8 Textabbildungen und 2 Tabellen.

I. Vorbemerkungen. Der vorstehende Bericht über die Biochemie der Schilddrüse umfaßt auch alle Vorgänge, die sich in der Schilddrüse selber abspielen. Ich bespreche daher nur die *Wirkungen*, die von der Schilddrüse ausgehen, und die Pharmakologie jener Stoffe, die auf die Schilddrüse einwirken.

Dank der Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden und durch das Studium der Wirkung neuer Stoffe haben sich unsere Kenntnisse über die Pharmakologie der Schilddrüse in den beiden letzten Jahrzehnten sehr erweitert. Dabei ergab sich, daß die Wirkungen der Schilddrüse so vielseitig sind, daß ich von vielen Einzelheiten nur die wichtigsten und aktuellsten berücksichtigen konnte.

Wenn meine Aufgabe darin besteht, die Wirkungen des Schilddrüsenhormons zu analysieren, also auf Elementarvorgänge zurückzuführen, und dadurch verständlich zu machen, so habe ich 2 Hauptfragen zu beantworten:

1. Welche Wirkungen übt das Schilddrüsenhormon aus? Bei welchen Dosen kommen diese Wirkungen zustande, und wie können wir diese Wirkungen verstehen und vielleicht therapeutisch nutzen?

2. Welche Faktoren wirken auf die Schilddrüse ein, und in welcher Weise beeinflussen sie ihre Tätigkeit?

II. Pharmakologische Wirkungen der Schilddrüsenstoffe. Wenn ich hier von pharmakologischen Wirkungen der Schilddrüsenstoffe spreche, so meine ich: Die spezifische Wirksamkeit von Thyreoglobulin¹⁰⁷ bzw. Thyreoalbumin¹⁴, von Thyroxin⁷⁹ und Thermo thyrin¹³⁸. Damit habe ich Ihnen die wichtigsten Schauspieler vorgestellt, wie das der Aufführung des Dramas vorherzugehen pflegt. Zunächst muß ich mich aber noch einmal kurz der Frage zuwenden, in welcher Form das Schilddrüsenhormon im Körper kreist.

1. Natur des Schilddrüsenhormons. Die wirksame jodhaltige Verbindung der Schilddrüse ist nach vielen chemischen Beweisen Thyroxin. Thyreoglobulin im Kolloid der Schilddrüse gilt als die Speicherform, aus der kleinere Eiweißmoleküle durch Wirkung einer spezifischen Kateptase freigesetzt werden^{72, 167, 168, 169}. Vornehmlich auf diese Vorgänge wirkt das

thyreotrope Hormon aus HVL¹⁴. Diese kleineren Eiweißmoleküle scheinen direkt in das Blut überzutreten. Jedenfalls findet man im strömenden Blutplasma immer das organische Jod an Eiweiß gebunden, zum größten Teil in der Albuminfraktion⁷, zum kleineren Teil auch an Globulin, wenn auch nur so locker gebunden, daß Butanol das Thyroxin aus diesem Komplex mit Protein herauslösen kann^{130a, 192}. Es liegt nahe, anzunehmen, daß das Thyroxin im Plasma an einen spezifischen Proteinträger gekoppelt ist. Es ist aber bis heute nicht gelungen — obwohl mehrfach angekündigt — einen solchen spezifischen Thyroxinträger ausfindig zu machen.

Ob man aus dem Befund, daß im Blutplasma schon allein durch Butanolextraktion Thyroxin gewonnen werden kann, schließen darf, daß Thyroxin selbst das kreisende Schilddrüsenhormon darstellt^{130a, 192}, möchte ich noch als fragwürdig ansehen. Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß das künstlich dem Blut von Basedowikern zugesetzte Thyroxin sich bei der chemischen Fraktionierung mit Aceton *anders* verhält als das natürlicherweise schon vorhandene Schilddrüsenhormon. Organisch gebundenes Jod in Blut, Lymphe und Muskeln verteilt sich bei verschiedener Schilddrüsentätigkeit ungleich zwischen den verschiedenen Proteinfraktionen¹⁷², und dies wäre unverständlich, wenn Thyroxin allein im Blut kreiste. Auch in seiner Wirksamkeit bleibt Thyroxin allein gegenüber dem Schilddrüsenhormon zurück^{101, 145a}. Zwar kann man viele dieser letzteren Befunde nur als Indizien bewerten^{86, 148, 201}, da Löslichkeit und Applikationsort in diesen Versuchen zu verschieden waren, um die Wirksamkeit unmittelbar vergleichen zu können²⁰³. Aber den neueren Befunden von Abelin¹¹⁶, der chemisch Fraktionen des Thyreoglobulins mit mehrfach höherer Wirksamkeit gegenüber Thyroxin gefunden hatte, kommt doch besonderes Gewicht zu. Auch die Tatsache, daß Strukturanaloge des Thyroxins sich zwar gegenüber Thyroxin selbst als wirksam erwiesen¹³⁶, kaum aber gegen das endogen gebildete Schilddrüsenhormon und nur schwach gegen Thyreo-Globulin^{60a}, ist ein wichtiger Indizienbeweis dafür, daß das im Blut kreisende Schilddrüsenhormon etwas *mehr* ist als nur Thyroxin, möglicherweise also ein spezifischer Komplex aus Thyroxin, Dijodtyrosin und Protein^{154, 162}.

Qualitativ hat Thyroxin alle Wirkungen von Schilddrüsenhormon und darum sind die meisten pharmakologischen Versuche mit Thyroxin angestellt worden. Dies hat den Vorzug, daß Dosis und Substanz immer eindeutig definiert sind.

Wenn man mit chemischen Methoden^{34, 53, 59, 140} das organisch gebundene Jod im Blut⁴⁸ — besser im Plasma^{154, 162} — bestimmt, so erfaßt man damit durchaus nicht immer die Menge *wirksamen* Schilddrüsenhormons¹²³. Besser ist schon die Bestimmung des bei Enteiweißung fällbaren Jods, und darin des Thyroxinanteils¹³⁷. Beim gesunden Menschen

findet man 4–8 γ „eiweißgebundenes“ Jod/100 cm^3 Plasma⁶². Darin sind im Mittel 70% Thyroxinjod, 5% Tyrosinjod und 23% Jodid. Bei der Hyperthyreose findet man 5–20 γ und bei Myxödem nur 0,2 γ eiweißgebundenes Jod/100 cm^3 , wobei der Anteil von Thyroxin, Dijodtyrosin und Jodid erheblichen Schwankungen unterworfen ist^{154, 161 a}.

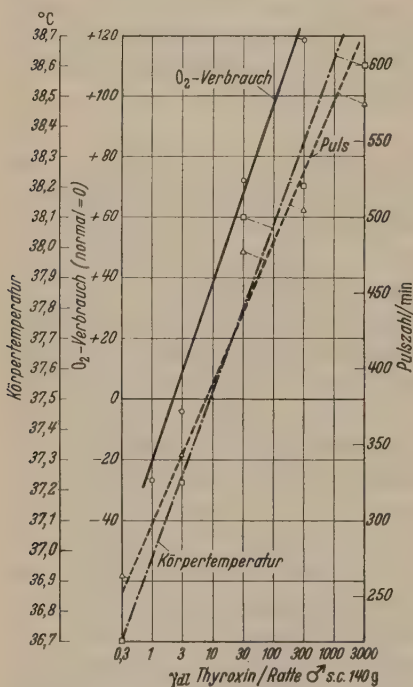


Abb. 1. Gezeichnet nach den Werten von LEBLOND und HOFF (Amer. J. Physiol. **141**, 32 (1944)). Schilddrüsenlose männliche Ratten von 130–150 g erhalten 2mal täglich s. c. dl-Thyroxin in den Dosen an Abszisse. Thyroxinwirkung auf O_2 -Verbrauch, Körpertemperatur, Pulszahl steigt linear mit Log.-Dosis.

liegt bei etwa diesem Wert, die von Mensch, Schaf und Pferd liegt darunter, ist aber ebenfalls noch sicher erkennbar^{25, 71}. Die Vermehrung von Schilddrüsenhormon im Blut nach thyreotropem HVL-Extrakt habe ich vor 20 Jahren mit ähnlicher Methode schon nachgewiesen^{92 a}.

Die Messung der Schilddrüsenwirksamkeit von Blut führt gleich zu einer weiteren Frage:

2. Wieviel Schilddrüsenhormon wird pro Zeiteinheit unter definierten Bedingungen in den Kreislauf abgegeben?

Zur Beantwortung stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, nämlich radioaktive Messung der Jodausschüttung oder Ermittlung

Schon allein diese großen Streuungen zeigen, daß dieser Weg zur Bestimmung des Schilddrüsenhormons im Blut bei Erkrankungen nicht ideal und noch dazu sehr zeitraubend ist. Für die klinische Diagnostik werden sich die sehr viel eleganteren Verfahren mit der sogenannten Jod-Clearance^{83 a, 151, 151 a} wohl mehr und mehr durchsetzen, wo man die Geschwindigkeit der Spürjodaufnahme in der Schilddrüse gegenüber Oberschenkel mißt und im Laufe von 1 1/2 Std zu klaren Ergebnissen kommen kann. Die

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Steilheit der Jod-Sammlung in Schilddrüse}}{\text{Werte über Schenkel}}$$

ist beim Normalen 3–5, bei Myxödem 0–1 und bei Thyreotoxikosen 20^{83 a}.

Pharmakologisch kann man mit dem sehr empfindlichen Kaulquappenversuch 10 γ Thyroxin in 100 cm^3 Serum noch deutlich erfassen. Die Wirksamkeit nativen Blutserums von Rind und Ratte

jener Menge Thyroxin, mit der man die ausgefallene Schilddrüse substituieren muß, wenn sie unmittelbar vorher operativ entfernt oder durch MTU blockiert ist.

In Abb. 1 sieht man, wie die Wirkung von Thyroxin proportional dem Logarithmus der Dosis ansteigt, gemessen an Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur⁴⁹ und Pulszahl¹²⁹. Auch für die Pulszahl ist ja Thyroxin der spezifisch wirkende Schilddrüsenstoff¹²⁹. Da auch unbehandelte schilddrüsenlose Tiere in dem Diagramm berücksichtigt sind, kann man unter Vorbehalt die Größenordnung der Hormonausschüttung pro Tag ablesen. Die Dosen der Abszisse bedeuten 2mal täglich s. c.-Injektion dl-Thyroxin, wären also etwa Tagesdosen von l-Thyroxin.

Bei Mensch^{1, 214a}, Ratte^{29a, 64a, 122a, 129} und Maus^{114a} wird relativ viel Schilddrüsenhormon abgegeben, verglichen mit Hunden^{63, 149}, Affen^{75, 82} und Schafen⁶³. Bei diesen Tieren liefert die Schilddrüse offenbar nur sehr wenig Hormon in den Organismus, denn nach Wegnahme der Schilddrüse ändert sich weder der Grundumsatz noch das sonstige Verhalten der Tiere. Nur im Jugendalter scheint für sie die Schilddrüse überhaupt nötig zu sein, denn auch *sie* bleiben im Wachstum stehen, und das Serumcholesterin steigt als Zeichen der ausgefallenen Schilddrüse an. Beim Menschen dagegen macht oft schon die Wegnahme eines Teiles der gesunden Schilddrüse Insuffizienzerscheinungen, wie man von operierten Kreislaufkranken her weiß.

Tabelle 2. *Tägliche Ausschüttung an Schilddrüsenhormon, als dl-Thyroxin berechnet.*

pro 100 g Ratte gemessen an:

2,3 γ dl-Thyroxin {
1,5 γ l-Thyroxin { Verhinderung basophiler Zellen im HVL nach MTU¹

4,8 γ l-Thyroxin Sekret.-Geschwind. zur Zeit Null nach TU²

5,2 γ l-Thyroxin Kropfverhütung nach TU³

5,2 γ l-Thyroxin Mittel aus Thyroxinwerten, die Puls, Körpertemperatur und Sauerstoffverbrauch normalisieren⁴.

pro 100 g virginelle Maus

2,1 γ , 2,2 γ , 5,5 γ dl-Thyroxin. Kropfverhütung nach TU⁵

pro Mensch

150—300 γ l-Thyroxin⁶

200 γ Thyroxin⁷.

Werte aus: ¹ KENNEDY, GRIESBACH and PURVES: Nature **160**, 192 (1947)^{122a}. — ² ASTWOOD and BISSELL: Endocrinology **34**, 282 (1944)^{29a}. — ³ DEMPSEY and ASTWOOD: Endocrinology **32**, 509 (1943)^{64a}. — ⁴ LEBLOND and HOFF: Amer. J. Physiol. **141**, 32 (1944)¹²⁹. — ⁵ HURST and TURNER: Nutr. Abstr. **19**, Nr. 3582 (1950)^{114a}. — ⁶ BANSI: Thyreotoxikosen und antithyreoidale Substanzen. Thieme 1951, S. 20¹. — ⁷ WINKLER: J. clin. invest. **24**, 732 (1945)^{214a}.

Tab. 2 zeigt auch die Ergebnisse der andern Verfahren, mit denen man die Tagesausschüttung von Schilddrüsenhormon gemessen hat. Bei der am häufigsten untersuchten Ratte liegen die Werte alle in einer Größenordnung von 3—10 γ Thyroxin. Die Unterschiede im einzelnen beruhen vielleicht auf dem Verfahren, mehr wohl auf den Versuchsbedingungen, denn es ist bekannt, daß bei kalter Umwelt 9,5 γ , bei Zimmertemperatur 5,2 γ und bei 35° nur 1,7 γ Thyroxin ausgeschüttet werden^{64a}. Beim Menschen rechnen wir mit einer täglichen Ausschüttung an Schilddrüsenhormon entsprechend 150—300 γ Thyroxin¹.

Tab. 2 zeigt auch noch die relative Wirksamkeit von dem natürlichen l- und dem synthetisch erhaltenen dl-Thyroxin. Zweifellos ist das d-Thyroxin weniger wirksam, hat etwa $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{10}$ oder gar keine Thyroxinwirkung. Die verschiedenen Angaben beruhen meines Erachtens auch darauf, daß z. B. bei der Ratte, bei der man d-Thyroxin etwas wirksam fand, eine intermediäre Umwandlung in l-Thyroxin so rasch erfolgen kann, daß dessen Wirkung noch zutage kommt. Genaue Angaben über die Racemisierungsgeschwindigkeit bei den einzelnen Tieren liegen noch nicht vor.

3. *Verteilung des Schilddrüsenhormons.* Grundlegend für eine Analyse der arzneilichen Wirkungen des Schilddrüsenhormons ist seine Verteilung im Organismus. Aufschluß darüber geben neuere Untersuchungen¹⁹ mit intravenös gegebenem Thyroxin, das mit radioaktivem Jod markiert ist (vgl. Abb. 3). Gibt man 1 mg solches dl-Thyroxin intravenös beim Erwachsenen, also das 5fache der physiologischen Tagesausschüttung, so ergibt die Radioaktivität über Schenkel, Leber, linkem und rechtem Epigastrium und Hals, daß sich das Thyroxin sehr rasch im Plasma verteilt, sich während der nächsten 6 Std in etwa 11 l Flüssigkeit neu verteilt, also in einem Verteilungsvolumen etwa von der Größe des extracellulären Raumes, das also kleiner als beim Jodid ist. In der Leber reichert sich Thyroxin mit einem Gipfelwert in der 8. Std an, und wie besonders zu vermerken ist, nach intravenöser Darreichung des Thyroxins genau so wie nach oraler Gabe. Diese Anreicherung in der Leber wirft folgende Fragen auf: Liegt etwa ein erster Angriffspunkt des Thyroxins in der Leber? Ist diese Anreicherung nur zufällig, weil ja dl-Thyroxin injiziert wurde? Und wird in der Leber nur das d-Thyroxin angereichert und möglicherweise racemisiert? Wird das Thyroxin in der Leber aktiviert oder inaktiviert? Sicher wird ein Teil des Thyroxins rasch unwirksam durch die Galle ausgeschieden^{54, 126}.

Daß die Leber Thyroxin inaktivieren kann, ergibt sich schon daraus, daß Thyroxin bei leberlosen Tieren besonders stark wirkt¹²², übrigens ähnlich wie auch bei schilddrüsenlosen Tieren²² oder Myxödematösen.

Nach 6 Std erfolgt wiederum Neuverteilung des Thyroxins in Harn und Kot, wobei die Hälfte des Jods im Harn als Jodid ausgeschieden

wird und $\frac{1}{3}$ des Jods eiweißgebunden im Kot, davon ein kleiner Teil als Dijodtyrosin und unverändertes Thyroxin. Andere Abbauprodukte des Thyroxins sind chemisch noch nicht erfaßt. Nur etwa 20% des beim Thyroxinabbau freigesetzten Jodids, also $\frac{1}{10}$ des gesamten Jods, kehren in die Schilddrüse zurück, was gegenüber dem Nahrungsjodid sehr zu-

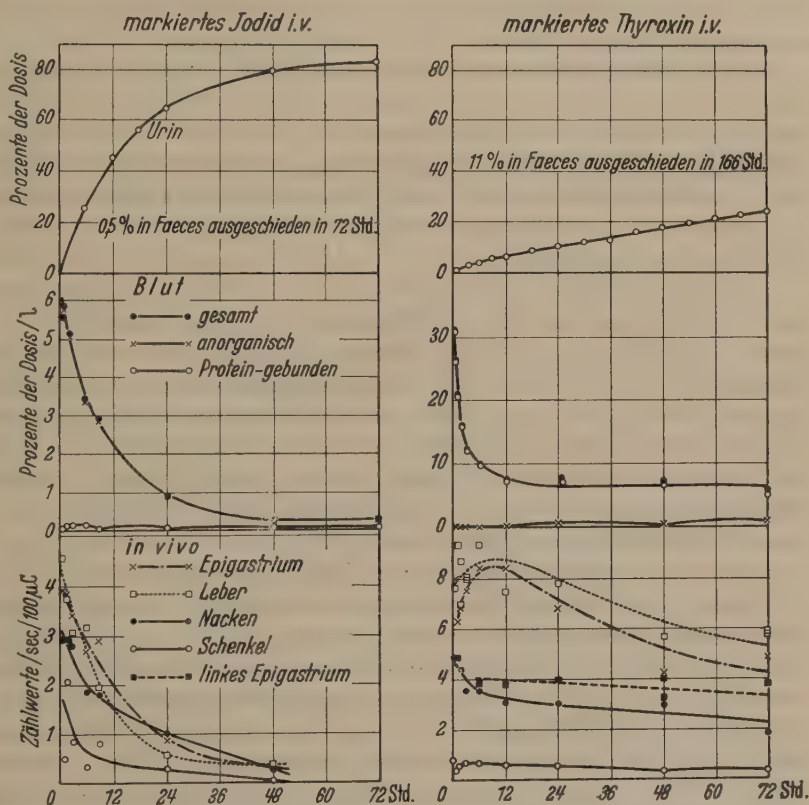


Abb. 3. Verteilung von markiertem Jodid und Thyroxin. Beide nach i. v.-Gabe beim Menschen: Oben im Harn (Werte im Kot eingeschrieben), in der Mitte im Blut: Kreise Gesamtblut. Kreuze anorganisches und Ringe eiweißgebundenes Jod. Unten Radioaktivität im rechten Oberbauch, Leber, Hals, Schenkel und linkem Oberbauch. (Aus: ALBERT und KEATING, J. clin. endocrinology 9, 1406 (1949).

rücktritt. Es gibt also keinen nennenswerten Kreislauf des Jods, und zur Erhaltung der normalen Jodbilanz braucht der Organismus eine dauernde exogene Zufuhr von 0,2 mg Jod/Tag.

Außer der Schilddrüse enthalten nur Ovar, Nebennieren, HVL¹⁷⁹ und Muskeln¹⁹⁸ mehr Jod als der Durchschnitt der andern Organe⁶¹. Ihr Jodgehalt steigt und fällt mit der Schilddrüsentätigkeit.

Auch die Anreicherung von Jod in chronisch entzündlichem Gewebe wäre sehr interessant. Hier fand ich nur die alte Angabe aus dem Göttinger Institut¹³², daß syphilitische Lymphdrüsen Jodid bevorzugt aufnehmen. Bezüglich der Heilwirkung dieses Jodids möchte ich mich LOESERS³ Auffassung anschließen, der eine lokale Thyroxinbildung annimmt, denn das Jodid wird sehr rasch in alkohol-unlösliche organische Bindung überführt. Diese Annahme würde sich durch Versuche leicht nachprüfen lassen.

Im folgenden möchte ich nun versuchen, die vielfältigen Wirkungen des Schilddrüsenhormons zu analysieren und nach unsern heutigen Kenntnissen verständlich zu machen. Von den für die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den gesamten Organismus notwendigen Größen haben wir bisher besprochen: 1. Die Natur des Schilddrüsenhormons, 2. die Menge des im Körper kreisenden Schilddrüsenhormons und 3. seine Verteilung im Organismus.

Jetzt schließen sich an: 4. Die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die einzelnen Organe und ihren Stoffwechsel, 5. die Wirkung auf die Vitamine, 6. die Wirkung auf die Fermente und 7. die Wirkung auf die Mineralstoffe. Den Abschluß der Wirkungsanalyse bildet dann eine Besprechung 8. des Wirkungsmechanismus von Schilddrüsenhormon. 9. Die korrelative Verknüpfung der Wirkung des Schilddrüsenhormons mit der der andern endokrinen Drüsen bildet dann den Schluß unserer Betrachtung. 10. Wirkung auf den Wärmehaushalt, 11. Beziehungen zu den andern Drüsen mit innerer Sekretion.

4. *Wirkung auf die einzelnen Organe.* Die bisher bekannt gewordenen Verteilungsdiagramme geben noch keinen Aufschluß, wieviel Schilddrüsenhormon den einzelnen Geweben und Organen zufließt. In welchem Ausmaß also die einzelnen Organe an der Gesamt-Stoffwechsel-Steigerung durch Thyroxin beteiligt sind, muß aus andern Versuchen erschlossen werden. Mit den Ergebnissen von GORDON und HEMING^{52, 91} kann man diese Frage aber wenigstens qualitativ beantworten. Diese Forscher haben bei Ratten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen die sehr hohe Dosis von 20 mg dl-Thyrosin/kg s. c. injiziert und untersuchten nun nach 48 Std den Stoffwechsel einzelner Organe dieser Tiere im WARBURG-Apparat. Dabei ergab sich, daß Gehirn, Milz und Hoden keine nennenswerte Steigerung ihres Sauerstoffverbrauchs zeigten, während Leber, Niere und Muskeln ihren Stoffwechsel steigerten und Schilddrüse ihn sogar senkte⁸⁹. Das Maximum dieser Steigerung lag bei allen diesen Organen erst am 4. Tag nach der 1. Injektion und erreichte bei Leber 62%, bei Niere 38% und bei Muskeln 28%. Integriert man die Gesamtstoffwechsel-Steigerung während der 6 Beobachtungstage und setzt sie in Vergleich zur Stoffwechselsteigerung des intakten Tieres, so ergibt sich in der Bilanz eine riesige Lücke, da kaum anzunehmen ist, daß die

nicht untersuchten Organe wie Haut, die übrigen Eingeweide, Lunge und endokrine Drüsen ihren Stoffwechsel um 300—400% gesteigert hatten, wie das zur Ausfüllung der Lücke notwendig gewesen wäre. Man muß daher annehmen, daß der in vitro gemessene Stoffwechsel der überlebenden Organe Leber, Niere und Muskeln zu niedrig gemessen wurde, wahrscheinlich wegen nichtgenügender Sauerstoffversorgung infolge fehlender Blutzirkulation, Ausfall von Adrenalin, Ausfall eines Einflusses vom Nervensystem und auch beginnender Absterbevorgänge. Dies zeigt, daß die thyreogene Stoffwechselsteigerung das intakte Gefüge des ganzen Organismus voraussetzt⁴⁶.

Aus diesen Untersuchungen ist aber gesichert zu entnehmen, daß in der Leber der Stoffwechsel etwa doppelt so stark gesteigert ist wie im Muskel. Da aber der Körper nach dem Gewicht 16mal mehr Muskeln enthält, so ergibt sich, daß 80% des durch Schilddrüsenwirkung gesteigerten Stoffwechsels auf dem erhöhten Stoffwechsel in der Muskulatur beruhen muß.

Wenn hier von Muskeln gesprochen wird, so wird dabei der am Zwerchfell erhobene Befund auf alle Muskeln extrapoliert. Das ist sicher falsch, denn normalerweise ist schon der Sauerstoffverbrauch der äußeren Augenmuskeln beim unbehandelten Meerschweinchen doppelt so hoch wie der von Zwerchfell und Rückenmuskeln, auf gleiche Gewichte bezogen. Unter Schilddrüsenwirkung wird der Sauerstoffverbrauch beim Zwerchfell erheblich gesteigert, bei den Augenmuskeln dagegen kaum. Dies zeigt, daß die durch Schilddrüsenhormon beeinflussbaren Enzymsysteme in verschiedenen Muskelgeweben in recht verschiedenem Ausmaß vorhanden sein müssen. Die Augenmuskeln haben schon normalerweise eine sehr hohe Respirationsgeschwindigkeit, die fast so hoch ist wie die von Epithelgewebe, und das gleiche findet man auch bei den Kehlkopfmuskeln. Es steht dies wahrscheinlich mit der hohen Aktivität und der beträchtlichen Präzision in Beziehung, mit der diese Muskeln tätig sein müssen. Die beim Basedow so häufigen Augenmuskelerkrankungen beruhen nicht so sehr auf der Steigerung des Stoffwechsels in diesen Muskeln, als vielmehr auf Verminderung ihres Wassergehalts¹⁸⁶. Schilddrüsenhormon hat nämlich wenig Einfluß auf den Wassergehalt des Zwerchfells, aber einen sehr beträchtlichen Einfluß auf den Wassergehalt der Augenmuskeln. Man darf also nicht Muskeln und Muskeln gleichsetzen²¹.

Noch in weiterer Hinsicht sind die Befunde von GORDON und HEMING⁹¹ bemerkenswert. Der RQ fiel bei Leber von 0,83 auf 0,73, bei Zwerchfell von 0,89 auf 0,77 und stieg bei der Niere von 0,89 auf 0,94. Dies zeigt, daß der Stoffwechsel also in den einzelnen Organen nicht nur quantitativ verschieden ansteigt, sondern auch der Art nach verschieden sein muß. In Leber und Muskeln wird mehr Fett verbrannt, in der Niere mehr

Kohlenhydrat. Selbst wenn man der Leber Glukose in vitro zusetzte, verbrannte sie mehr Fett. Besonders interessant ist, daß nach Zusatz von Bernsteinsäure der Sauerstoffverbrauch der Leber des Thyroxintieres ansteigt.

5. *Wirkungen auf die Vitamine.* Der unterschiedliche Stoffwechsel in den einzelnen Organen auch unter „Grundumsatzbedingungen“ beruht natürlich auf Unterschieden in ihrem Enzym- und Substratgehalt, der Versorgung mit Nährstoffen und der korrelativen Verknüpfung mit den andern Organen. Bei unsern heutigen noch recht dürftigen Kenntnissen auf diesem komplexen Gebiet ist uns aber eine Erklärung der Thyroxinwirkung in den einzelnen Organen noch nicht zugänglich. Dagegen kennen wir den verschiedenen Gehalt der Organe an Vitaminen und wissen, daß z. B. die Menge an Lactoflavin, Biotin, Inosit in einem Organ ziemlich parallel seinem Sauerstoffverbrauch geht²¹⁰. Weiterhin wissen wir, daß manche Vitamine als prosthetische Gruppen wichtigster Fermente anzusehen sind und daß *alle* Vitamine in grundsätzliche Stoffwechselvorgänge der Zellen eingreifen, den ich daher als „Primärstoffwechsel“ bezeichnen möchte.

Zunächst steht fest, daß mit jeder thyreogenen Stoffwechsel-Steigerung der Verbrauch an *allen* Vitaminen ansteigt⁶⁹ und bei etwa 50% Stoffwechselsteigerung schon doppelt so hoch ist wie normal. Weiterhin ist bemerkenswert, daß man durch Zugabe von Vitaminen im Experiment die durch Thyroxin bedingte Gewichtsabnahme der Tiere verhindern kann^{70a}. Offenbar werden die durch den erhöhten Stoffwechsel notwendigen Vitamine dem Körper entzogen, wenn sie nicht von außen zugeführt werden. Dies allein zeigt, daß *alle* bisher untersuchten Vitamine an der durch Schilddrüsenhormon bewirkten Stoffwechselsteigerung teilhaben.

Von einzelnen *Vitaminen* können wir vielleicht sogar schon ihre besondere Bedeutung ersehen, die sie bei den Elementarvorgängen der Schilddrüsenwirkung haben. Dafür einige Beispiele:

Wird der Stoffwechsel der Muskulatur durch Thyroxin angefacht, so kommt es zur Kreatinurie, die man durch hohe Dosen *Aneurin* verhüten kann, und die bei Aneurinmangel nur durch Ausschaltung der Schilddrüse beseitigt werden kann. Auch die grundsätzliche Wirkung des Aneurins, nämlich Verbrennung von Pyruvat, kann durch Thyroxin beschleunigt werden. Herz, Muskel, Leber und Gehirn verlieren unter Schilddrüsenwirkung 10% ihres Bestandes an Aneurin.

Bei *Lactoflavin* dagegen sind die Verluste der Organe gleich 50% (Magen-Darm), 70% (Muskeln), 11% (Leber) und 30% (Gehirn)^{190a}, und zwar nimmt sogar die *Konzentration* an Lactoflavin ab, so daß also im Stoffwechsel mehr verbraucht wird als durch Abbau von Organewebe frei wird. Gibt man genügend Aneurin, so kann man den Gewichtssturz

verhindern, aber erst eine reichliche Zulage am ganzen B-Komplex führt wieder zu einer Gewichtszunahme. Dies beruht aber nicht etwa auf der Senkung des erhöhten Grundumsatzes, sondern auf vermehrter Nahrungsaufnahme und besserer Futterverwertung.

In den meisten Fällen zeigte man dies am besten mit Hefe⁷⁶. Aber das gleiche kann man auch mit Aneurin + Lactoflavin mit Zulagen an Pyridoxin⁷⁰ und Pantothersäure¹⁷ erreichen.

Besonders interessant ist die p-Aminobenzoessäure, die neben ihrer Vitaminwirkung auch noch eine strumigene Wirksamkeit¹⁹¹ wie MTU besitzt und sich deswegen sogar als klinisches BASEDOW-Heilmittel bewährt hat⁴⁵.

Der Mehrverbrauch an *Vitamin C*¹¹⁸ beruht nicht nur auf den erhöhten Umsetzungen im Stoffwechsel, sondern auch auf einer Anreicherung in der NNR, die ja unter Schilddrüsenwirkung vermehrt tätig ist²⁰⁵.

Noch kaum untersucht sind die Beziehungen zwischen Thyroxinwirkung und Biotin, Inosit und B_{12} ⁷⁴, wobei gerade dem letzteren nach allen bisherigen Befunden eine besondere antithyreotoxische Wirksamkeit zugeschrieben werden muß⁷⁷.

Die Stellung des Vitamins A im Oxydationsstoffwechsel und des Vitamins D im Mineralstoffwechsel^{26, 152} macht es verständlich, daß beide ebenfalls in die Thyroxinwirkung mit einbezogen sind^{103, 181, 182}. Doch sind die Beziehungen noch undurchsichtig.

Nur das Vitamin E zeigt im Kaulquappenversuch⁸⁰ einen vitalen Antagonismus gegen die Schilddrüsenwirkung, denn es hemmt sogar die normale Entwicklung, also das endogen gebildete Schilddrüsenhormon²⁰⁸. Die erhöhte Kreatinurie als Ausdruck eines unökonomischen Muskelstoffwechsels bei der Hyperthyreose kann durch Vitamin E erheblich eingeschränkt werden⁵⁸, und sogar am isolierten Muskel vermindert Vitamin E bei Hyperthyreose deutlich den Sauerstoffverbrauch, während Leberschnitte und Erythrocyten nicht beeinflußt werden⁵¹. Dies ist ein Zeichen dafür, daß das Thyroxin im Muskel wohl über ein Enzymsystem wirkt, an dem Vitamin E irgendwie beteiligt ist. Vitamin E wird daher beim Basedow erheblich mehr verbraucht, und vielleicht ist die bekannte Muskeladynamie³³, die sich bis zur Myasthenie steigern kann, Ausdruck eines Vitamin E-Mangels.

6. *Wirkungen des Schilddrüsenhormons auf Fermente.* Den grundsätzlichen Einfluß des Schilddrüsenhormons auf die Umsetzungen erkennt man schon daran, daß bei schilddrüsenlosen Tieren weniger Mitosen eintreten und die Mitosecyclen langsamer verlaufen³⁹, ganz ähnlich wie nach MTU-Behandlung. Das erklärt die schlechte Wundheilung und die Minderwertigkeit des Bindegewebes, der Haut und ihrer Anhangsgebilde, der Haare und Nägel. Die d-Aminosäureoxydase, die Knochenphosphatase, die Succinoxidase und Cytochromoxydase in der Leber nehmen

bei schilddrüsenlosen Tieren ab, merkwürdigerweise die Pseudocholinesterase bis zum 3fachen zu¹⁰⁶. Nach Schilddrüsen-gabe stellt sich die Konzentration dieser Fermente wieder normal ein^{171, 200}.

Daß aber über die Beeinflussung *dieser* Fermente hinaus noch eine Reihe anderer⁸⁹ durch die Schilddrüse betroffen werden, ergibt sich aus neueren Beobachtungen über die Synthese von Fettsäuren, Cholesterin und Glycogen¹²¹.

Gibt man den mit Schilddrüsenhormon (etwa 0,2 mg Thyroxin) vorbehandelten Ratten schweres Wasser¹²¹, so gelangt in die Fettsäuren der Leber 1,5mal, in die der Eingeweide 2mal soviel Deuterium, in Glycogen, Protein und Sterine der Eingeweide und Leber doppelt soviel D wie bei den normalen Tieren. Die Werte der mit TU* behandelten Tiere lagen (nur wenig) *unter* denen der normalen. Diese Versuche zeigen also, daß unter Schilddrüsenwirkung ein größerer Anteil als normal an fest gebundenem Wasserstoff der Fettsäuren, Sterine, Proteine und Glycogen aus dem Wasser des Körpers stammt. Dies ist nur möglich, wenn — verglichen mit normal — mehr Bauglieder für diese Stoffe aus Spaltstücken entstehen, die bereits Deuterium enthalten. Auch dies ist ein bereiteter Ausdruck des lebhafteren Gesamtstoffwechsels.

Auch die Rangordnung der Organe, mit der sie beispielsweise beim Hungern zur Bedarfsdeckung an Stickstoff herangezogen werden, also die Reihenfolge, in der diese Organe einschmelzen, steht unter dem endokrinen Einfluß von Schilddrüse und Nebenniere²⁰⁹. Denn: läßt man normale Mäuse 48 Std hungern, so decken sie ihren Stickstoffbedarf zuerst aus Lymphgewebe, dann folgt Leber und dann erst der Rest des Körpers, wie man aus den Abnahmen im Stickstoffgehalt um 31 %, 21 % und 12 % ersehen kann. Fehlt die *Schilddrüse*, so beziehen sie ihren Stickstoffbedarf aus Leber und Lymphgewebe; fehlt die *Nebenniere*, so holen sie sich ihn aus Leber und Körperrest, fehlt schließlich Nebenniere und Schilddrüse, nur noch aus der *Leber*. Man entnimmt daraus, daß die Nebennierenhormone offenbar die Stickstoffabgabe aus dem Lymphgewebe veranlassen, und daß die *Schilddrüse* den Stickstoff aus dem Körperrest anfordert, der absolut genommen natürlich am meisten liefern kann.

Damit darf man aber nicht meinen, daß *jede* Zufuhr von Schilddrüse zu einer Erhöhung des Stickstoffumsatzes führt, denn auch nach *Wegnahme* der Schilddrüse nehmen Herz und Niere ab¹⁵⁶, und die Konzentration von Harnstoff im Serum steigt¹⁵⁷, oft bis zum 3fachen gegenüber den normalen Kontrollen, von der Kost abhängig. Nimmt man die Schilddrüse weg, so kommt es zu einem Gegensatz zwischen Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Der Eiweißabbau wird vermehrt, der Umsatz an Kohlenhydrat und Fett vermindert. Die normale Sekretion der Schild-

* TU = Thiouracil.

drüse stellt offenbar ein Optimum ein: Bei kleinen Dosen Thyroxin wird Stickstoff retiniert, größere Dosen führen zu Stickstoffverlusten^{85, 157}.

Den Einfluß des Schilddrüsenhormons auf den Fettumsatz erkennt man am deutlichsten an dessen aktivem Teil, nämlich am Umsatz der Lipide in der Leber^{83, 102}, der durch Schilddrüsenhormon immer gesteigert ist.

Fütterung von Schilddrüse bewirkt primär Abnahme im Cholesteringehalt und sekundär am Neutralfett. Nach Entfernung der Schilddrüse oder Dämpfung ihrer Tätigkeit durch Thiouracil nimmt die Cholesterin-

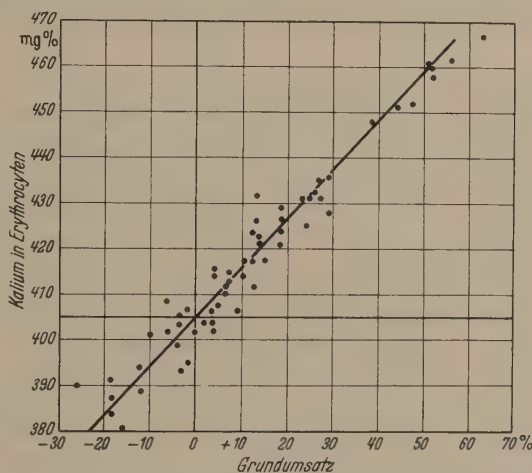


Abb. 4. Korrelation zwischen Anstieg im Grundumsatz und Zunahme im Kaliumgehalt der Erythrocyten. Korrelationskoeffizient berechnet: $r = +0,85$. Gezeichnet nach A. J. BOECKELMANN, Presse méd. 1948, 23.

konzentration im Plasma deutlich zu¹⁷⁸. Dadurch werden Ratten bei der Hypothyreose vor der Ausbildung einer Cirrhose geschützt, die ja sonst bei Cholinmangelkost entsteht. Verläuft der Leberstoffwechsel also nicht mehr mit jener *Geschwindigkeit*, wie das durch eine mindestens normale Schilddrüsenfunktion diktiert ist, so bleiben die schweren Lebernekrosen und Fibrosen infolge Cholinmangels aus⁹⁹.

7. *Beeinflussung der Mineralstoffe*. Wie alle Komponenten des Stoffwechsels, so sind auch die Mineralstoffe, insbesondere die Metalle, in die Schilddrüsenwirkung mit einbezogen.

Der Natriumgehalt des Blutserums ist bei Myxödem ähnlich niedrig wie bei Nebenniereninsuffizienz, d. h. er sinkt von normal 141 auf 130 bis 124 mÄqu. Bei Hyperthyreose ist er normal¹³⁹.

Der Kaliumgehalt dagegen, z. B. gemessen an den Erythrocyten steigt direkt proportional mit der Erhöhung des Grundumsatzes. Diese merkwürdige Beziehung ist, wie die Abb. 4 zeigt, linear und recht

stramm ($r = +0,85$). Gibt man einem Basedowiker Thyroxin, so steigen Grundumsatz und Kalium. Entzieht man ihm Kalium, so kann man den Grundumsatz senken^{48a}.

Auch das *Eisen* ist wohl ein Glied in der Reaktionskette zur thyreogenen Stoffwechselsteigerung. Dies zeigt sich sehr klar an der klinischen Beobachtung, daß nämlich der Grundumsatz bei Basedow-Fällen erst ansteigt, wenn eine gleichzeitig bestehende Eisenmangel-Anämie ausgeheilt ist¹³¹. Nachdem die Anämie durch 240 mg injizierten Eisens repariert war, stieg nach 8 Tagen der Grundumsatz, wie es zum vollen Bild des Basedow gehört. Wahrscheinlich war dabei Eisen limitierender Faktor für den Stoffwechsel geworden, da ja wichtigste Atmungsfermente eisenhaltig sind.

Leider noch völlig undurchsichtig sind die Verhältnisse beim *Calcium*. Bei der Hyperthyreose oder nach Thyroxin wird viel mehr Calcium durch Niere und Darm ausgeschieden, und diese Wirkung ist für Schilddrüse streng spezifisch, denn sie fehlt bei andern Stoffwechselsteigerungen, z. B. Fieber, Leukämie usw.³¹. Die Kropfbildung durch eine calciumreiche Kost ist zwar lange bekannt^{30, 206}, aber immer noch ohne einleuchtende Erklärung. Vielleicht können hier Versuche mit radioaktivem Calcium Aufschluß geben, wie auch ergänzende Versuche mit radioaktiven Metallen auch bei den andern Mineralstoffen erwünscht wären.

8. *Wirkungsmechanismus von Schilddrüsenhormon*. Nachdem ich bis jetzt die Wirkung des Schilddrüsenhormons bis in die kleinste lebende Einheit verfolgt habe, und darzustellen versuchte, erhebt sich die schwierige Frage nach dem Wirkungsmechanismus. Untersuchungen darüber sind schon von jeher für alle Biologen verlockend gewesen, aber leider konnte man bis heute zu keiner allgemein anerkannten Auffassung kommen.

Zahlreiche Tierversuche mit Nervendurchschneidungen hatten ergeben, daß der wichtigste Angriffspunkt der stoffwechselsteigernden Thyroxinwirkung in der Peripherie liegt und praktisch unabhängig vom Nervensystem ist.

Wenn man von einem Wirkungsmechanismus des Schilddrüsenhormons spricht, so meint man damit den *primären*. Sekundär schließt sich immer eine Kette von Reaktionen an, die aber in den verschiedenen Organen verschieden sein können, so daß man mit *mehreren sekundären* Wirkungsmechanismen rechnen muß, die allerdings alle von *einem primären* Angriffspunkt ausgehen würden.

Daß das Thyroxin *nicht* direkt in das oxydative System als echter Oxydationskatalysator eintritt, wird wohl allgemein angenommen; denn nach den oben schon erwähnten Versuchen von GORDON⁹¹ müßte in diesem Fall ja die Wirkung in verschiedenen Geweben einheitlicher sein. Wahrscheinlich fördert Thyroxin die Synthese von Oxydationsfermenten, die dann später zur Stoffwechselsteigerung führen, oder Thyroxin macht

gewisse *Enzyme* in höherer Konzentration als normal verfügbar. Beide Annahmen würden die Latenzzeit von Stunden bis Tagen bis zum Wirkungseintritt, die ja gerade für Thyroxin charakteristisch ist, gut verstehen lassen. Daß durch Thyroxin auch ein bestimmtes *Substrat* für die Verbrennung in höherer Konzentration zur Verfügung gestellt würde, ist nicht recht wahrscheinlich, denn in diesem Fall hätten die von GORDON⁹¹ verwendeten Hemmstoffe Fluorid, Pyrophosphat und Malonat oder auch der Zusatz von Glukose in den verschiedenen Organen die gleichen Ausschläge geben müssen. Man muß daher schließen, daß Thyroxin die Fähigkeit bestimmter Gewebe, die für *sie* adäquaten Substrate zu verwerten, beeinflußt, daß aber das Tier als Ganzes seinen Energiebedarf mit jenen Nährstoffen decken kann, die gerade leicht verfügbar sind.

Daß in kurzfristigen Versuchen *in vitro* Thyroxin auf überlebende Organe *nicht* stoffwechselsteigernd wirkt, ist vielfach festgestellt. Aber auch die Bindung von Thyroxin — etwa an Bluteiweißkörper — genügt nicht, um *sofortige* Wirkungen auszulösen. Denn: Normale Vogelblutkörperchen steigern ihren Sauerstoffverbrauch nach Zugabe des Plasmas thyroxinbehandelter Tiere *in vitro* nicht, obwohl die kernhaltigen Blutkörperchen thyroxinbehandelter Tiere auch *in vitro* erhöhten Stoffwechsel zeigen¹¹⁷. Erst bei den sehr empfindlichen schilddrüsenlosen Ratten kann die Latenzzeit auf 2 Std verkürzt sein, sogar für die Stoffwechselsteigerung⁶⁷.

Ferner: Die Hemmwirkung des Adrenalins auf isolierten Kaninchen Darm war in den Versuchen von THIBAUT¹⁹⁶ deutlich verlängert, wenn die schilddrüsenlosen Tiere vorher *mit Thyroxin behandelt* waren. Thyroxin, dem *isolierten* Darm eines *unbehandelten* Kaninchens zugesetzt, zeigte diese Wirkung nicht. Ließ man aber das Thyroxin mindestens 1 Std mit dem isolierten Darm in Kontakt, so war die Adrenalinhemmung wieder deutlich verlängert. Weiterhin: Wenn ein solcher überlebender Darmstreifen mit Tyrodelösung extrahiert wurde, so konnte *jetzt* dieser Extrakt bei einem andern Darmstreifen die verlängerte Adrenalinwirkung *sofort* zeigen. THIBAUT spricht von einem „aktivierten“ Thyroxin^{196, 197, 211}, wobei zur „Aktivierung“ der wirksamen Menge von 10⁻¹¹ g Thyroxin schon wenige abgeschabte Zellen der Darmschleimhaut genügen. Läßt man Thyroxin mit dem Darmstück 1 Std lang in Kontakt, so ist das gesamte Thyroxin im Darm gebunden, die Badeflüssigkeit ist frei davon¹⁹⁷. Aus dem Darm läßt sich „aktiviertes“ Thyroxin extrahieren, das dialysabel ist. Es wäre interessant, dieses „aktivierte“ Thyroxin auch an andern Testobjekten zu untersuchen und chemisch zu charakterisieren.

Ob neben seiner gesicherten peripheren Wirkung das Thyroxin am intakten Organismus auch über *nervöse Zentren* stoffwechselsteigernd wirken kann, ist eine alte und auch bis heute noch nicht ganz gelöste

Streitfrage¹⁸⁵. Nach den Befunden von ISSEKUTZ wirkt Thyroxin *bei Vögeln* ausschließlich peripher¹¹⁷. Beim *Kaninchen* dagegen kommt noch ein zentraler Angriffspunkt hinzu, denn man kann durch Morphin und Scopolamin den thyreogen gesteigerten Stoffwechsel von Kaninchen senken, wenn auch nicht bis zur Norm. Morphin und Scopolamin wirken ja nur auf die hypothalamischen Zentren, ohne den peripheren Gewebstoffwechsel zu beeinflussen. Bei den höheren Säugetieren ist danach also mit einer Mitbeteiligung nervöser Zentren an der Stoffwechselsteigerung durch Thyroxin zu rechnen¹¹⁷.

Für den Menschen haben die Kliniker neben seinem *peripheren* schon lange auch einen *zentralen* Angriffspunkt des Thyroxins postuliert, da es z. B. bei Ausfall bestimmter Zentren kaum mehr wirkt. Auch beim menschlichen BASEDOW finden sich stets zentral-nervöse Komponenten, von denen man nicht weiß, ob sie Ursache, Folge oder unabhängig von der gesteigerten Funktion der Schilddrüse sind. Manchmal überwiegen die nervösen Symptome so sehr, daß man von „dissoziierten Hyperthyreosen“ spricht. Im Tierversuch haben sich diese noch nicht nachahmen lassen, wohl weil das Nervensystem unserer Versuchstiere weit weniger differenziert ist als das menschliche. Beim BASEDOW kommt zur *zentralen* Übererregbarkeit, die man als Sympathicusneurose bezeichnet hat, auch noch eine *periphere* Steigerung der Empfindlichkeit des ganzen adrenergischen Systems, und zwar schon durch so kleine Dosen Thyroxin, die den Stoffwechsel nur wenig anregen. Die geringe Stoffwechselsteigerung in solchen Fällen kann auch damit zusammenhängen, daß irgendein Glied in ihrer Reaktionskette zum limitierenden Faktor geworden ist.

Für die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins müssen wir also heute bei den höheren Säugetieren einen vorwiegend peripheren und daneben wohl auch einen zentralen Angriffspunkt annehmen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse auch bei der wärmeregulatorischen Wirkung des Thyroxins. Durch Thyroxin werden nämlich die Wärmzentren für pyrogene Substanzen und für Erwärmung empfindlicher, für Antipyretica dagegen weniger sensibel¹⁸⁵. Diese Befunde sind aber mit MANSFELDS Ergebnissen *nicht* in Widerspruch, der in seinen Versuchen mehr die hormonale Regulation der Körpertemperatur studierte.

9. *Wirkung des Thermothyrens*. Diese Diskussion bildet nun die gegebene Überleitung noch zu einer weiteren wichtigen Wirkung der Schilddrüsenhormone, nämlich auf die Wärmebilanz. In dieses komplexe Problem spielen herein: Thyroxin, Thermothyrin und die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebenniere. Bei diesen komplizierten Zusammenhängen ist es trotz eifriger Bemühungen bis heute noch nicht gelungen, alle ineinanderlaufenden Fäden zu entwirren, und drum möchte ich bei der Darstellung zunächst vom Einfachsten ausgehen, nämlich von der Wirkung der MANSFELDSchen Thermothyrine¹³⁸.

MANSFELD hat schon vor Jahren erschlossen, daß die Regulation gegen Überwärmung mit der Inkretion von Stoffen einhergeht, die mit dem Blutserum auf andere Tiere übertragen werden können, die aus der Schilddrüse stammen müssen und deren Wirkungen mit Thyroxin nicht nachzuahmen sind. MANSFELD nannte diese Stoffe Thermothyrene, die jetzt schon kristallisiert vorliegen und jodfrei sind^{138a}. Steigende Dosen Thermothyrin A bewirken eine immer stärkere Senkung des Stoffwechsels. Zum Beispiel senkt 1 mg bei Ratten bereits um 30%. Thermothyrin findet sich, nur bei geschlechtsreifen Tieren^{157a}, auch im Blutserum, und zwar nur im Sommer oder wenn die Tiere warm gehalten waren. In den warmen Monaten ist nämlich die Empfindlichkeit des Organismus für Thyroxin so herabgesetzt, daß erst die 3fachen Thyroxindosen wie in der kalten Zeit die Verbrennungen steigern. Dies beruht auf der Hemmwirkung der Thermothyrene. Fehlt die Schilddrüse und damit die Thermothyrene, so können Meerschweinchen und Kaninchen ihre Körpertemperatur bei Überwärmung schlecht regulieren¹⁵⁹, und Thyroxin kann die fehlende Schilddrüse nicht nur nicht ersetzen, sondern vermindert die Regulationsbreite noch mehr. Dagegen kann man diese verminderte Wärmetoleranz der schilddrüsenlosen Tiere durch Thermothyrin, das man deswegen auch das Kühlhormon nannte, wieder herstellen, und manchmal sogar über die der normalen Tiere steigern^{41, 41a, 41b}.

10. *Wirkungen auf den Wärmehaushalt.* Während die Thermothyrene nur gegen Überwärmung schützen, wird bei kalter Umwelt die Körpertemperatur durch die jodhaltigen Schilddrüsenhormone reguliert. Es ist wohl bekannt, daß bei längerer Kälteeinwirkung die Schilddrüse vermehrt tätig ist, und daß schilddrüsenlose Tiere die Kälte nicht so gut überstehen wie normale. Durch Kälte allein steigt aber der Grundumsatz nur um 10—15%, der Gesamtumsatz aber auf das 3fache, so daß auf die Schilddrüsenwirkung nur 3—5% der Umsatzerhöhung zu veranschlagen sind¹⁶⁵. Hier kommt nun eine besondere Wirkung des Thyroxins zutage: *Es macht den Organismus für die Reaktion auf Adrenalin empfindlicher.* In Rattenversuchen ergab sich, daß das Thyroxin die wärmebildende, also die kalorogene Wirkung des Adrenalins auf das 2,5fache steigert. Diese Sensibilisierung ist für Schilddrüsenhormon streng spezifisch, denn keine andere Stoffwechselsteigerung oder -senkung macht eine ähnliche Sensibilisierung.

Die verstärkende Wirkung des Thyroxins für Adrenalin läßt sich sowohl am Stoffwechsel wie auch an der Kreatinausscheidung⁵⁵ oder an der Cholesterinverarmung zeigen⁵⁶. In all diesen Fällen ist die wirksame Schwellendosis Adrenalin exponentiell von der Menge injizierten Thyroxins abhängig. Die Abb. 5 zeigt eine gerade Linie, wenn man die Konzentration Adrenalin als Ordinate und den Logarithmus der quadratischen Thyroxinkonzentration als Abszisse aufträgt⁵⁷.

Am Stoffwechsel der schilddrüsenlosen Tiere lassen sich die *beiden* voneinander unabhängigen Wirkungen des *Thyroxins* deutlich zeigen¹⁷⁵, nämlich 1. Steigerung des Grundumsatzes und 2. Verstärkung der kalorigenen Adrenalinreaktion^{96, 174}, die ja selber wieder eine Summe vieler Vorgänge ist. Diese 2. verstärkende Wirkung des Thyroxins hat nämlich ihr Maximum am 6. Tag, also zu einer Zeit, wo die Thyroxinwirkung auf den Grundumsatz schon wieder abgeklungen ist. Die Sensibilisierung für die kalorogene Wirkung des Adrenalins ist daher ein empfindlicher Test für den Nachweis kleiner Mengen Schilddrüsenhormons.

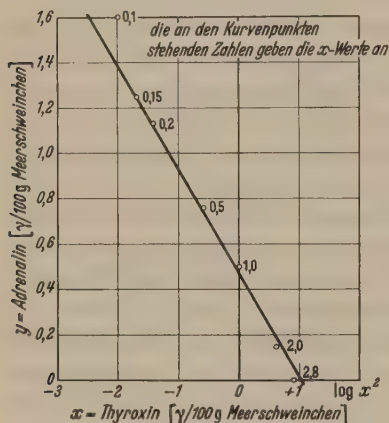


Abb. 5. Nach den Werten von J. COMSA und N. BEZSSONOFF (C.r. Soc. Biol. 140, 616 1946), die zeigen, wie sehr Thyroxin den Organismus für die Wirkung von Adrenalin sensibilisiert.

Weitere Versuche zeigen das Zusammenspiel der Schilddrüse und Nebenniere. Bei der thermischen Neutralität für Ratten bei 29° ist der Stoffwechsel der schilddrüsenlosen Tiere *geringer* als der der normalen. Senkt man nun die Temperatur auf 6°, so steigert das schilddrüsenlose Tier seinen Stoffwechsel um 206%, das normale Tier dagegen nur um 90%¹⁷⁶. Man sieht also, daß auch das schilddrüsenlose Tier zwar noch einen Mechanismus besitzt, um die zum Aufheizen notwendige Stoffwechselsteigerung auszulösen, aber viel unökonomischer arbeitet.

Bei *längerer* Kältebelastung erkennt man sehr schön, wie Nebenniere und Schilddrüse *nacheinander* die Hauptlast der Regulation tragen, wahrscheinlich durch die Hypophyse vermittelt^{18, 73}. Schilddrüsenlose Ratten sterben bei 1° innerhalb einer Woche, während normale Tiere diese Kälte gut überstehen. In den ersten Tagen ist nämlich die *Nebenniere* aktiv¹³⁰, und die schilddrüsenlosen Tiere sind in Aussehen, Futterverbrauch usw. noch normal. Für die *Dauerbelastung* dagegen ist die Schilddrüse unentbehrlich.

Daß auch das Muskelzittern zur Wärmeregulation erheblich beiträgt, erkennt man daraus, daß bei der Stoffwechselsteigerung durch Dinitrophenol die Körpertemperatur in der Kälte tiefer sinkt als bei den Thyroxintieren, deren Muskeln aktiver sind²⁰⁴.

11. Beziehungen zu den andern Drüsen mit innerer Sekretion. Die bisher umstrittene^{108, 177} Rolle der NNR-Hormone bei der thyreogenen Stoffwechselsteigerung wurde von HOFFMANN¹¹¹ sehr gründlich untersucht. In der linken Abb. 6 sehen Sie, daß Thyroxin an nebennierenlosen Ratten vom 3. Tag an den Stoffwechsel praktisch nicht mehr steigert.

In rechter Abb. 6 an schilddrüsenlosen und nebennierenlosen Ratten wirkt Thyroxin nur, wenn man den Tieren vorher genügend Rindenextrakte injiziert hatte. Bei der Erklärung dieser Beobachtung kommt HOFFMANN zu dem Schluß, daß bei fehlenden Nebennieren die Tiere aus Protein nicht mehr schnell genug Glukose bilden können; die Desaminierung ist verlangsamt. Nach VERZAR⁶⁶ muß ja Zucker mit einer Mindest-

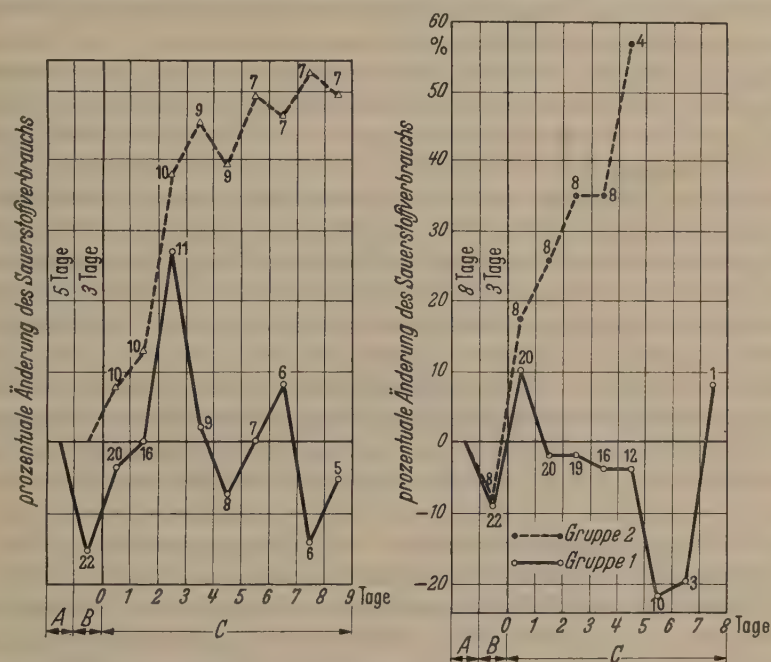


Abb. 6. Stoffwechselkurven von Ratten nach F. HOFFMANN (J. of Physiol. **107**, 251, 1948). Jeder Punkt stellt den Mittelwert aus der bei dem Punkt angegebenen Zahl von Tieren dar.

Links: Wirkung von Thyroxin auf normale (punktierte Linie und Dreiecke) und nebennierenlose Tiere (ausgezogene Linien und Kreise). Man sieht, daß das Thyroxin an nebennierenlosen Tieren vom 3. Tag an praktisch nicht mehr wirkt. Rechts: Schilddrüsenlose und nebennierenlose erwachsene Ratten nach Thyroxinbehandlung. Bei allen Tieren 25 Tage vor Versuch Schilddrüse entfernt. Dann am Ende der 8 Tage dauernden Periode A auch Nebennieren entfernt. Nach einer weiteren Periode B von 3 Tagen wurde dann während Periode C Thyroxin injiziert. Gruppe 1 mit schwarzen Kreisen, Kochsalz als Kontrollen, Gruppe 2 mit hellen Ringen erhielt NNR-Extrakt (Eschatin). Man sieht, wie bei diesen letzten Tieren die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins wieder zutage kommt.

geschwindigkeit neu gebildet werden, wenn das Tier erhöhte Energien liefern soll. Der Grad der Thyroxinwirkung hängt damit also von der Menge verfügbaren NNR-Hormons ab, und die Nebenniere ist dabei entscheidendes Glied, weil sie bei der Aktivierung wichtiger Fermente beteiligt ist¹⁹⁹. Gibt man bei hypothyreoten Tieren mehr Nebennierenextrakte, so steigt ihr Stoffwechsel, so daß also der Thyroxinmangel dadurch etwas ausgeglichen werden kann. Beim BASEDOW sind die Neben-

nieren immer vergrößert und vermehrt tätig, was wahrscheinlich durch die Vermehrung der Eiweißabbau-Produkte ausgelöst worden ist¹⁹³. Die beschleunigte Zuckerneubildung bei dieser überaktiven Nebenniere kann manchmal bis zur Glycosurie führen.

Offenbar sind Schilddrüsenhormon und NNR-Hormon auf ein physiologisches Gleichgewicht eingestellt, wie sich das auch bei andern Reaktionen erweist. Zum Beispiel kommt die desensibilisierende Wirkung von Cortison bei bakterieller Allergie nur zustande, wenn physiologische Dosen von Thyroxin mitwirken. Durch Thyroxin allein wird dagegen die Empfindlichkeit — z. B. gegenüber Tuberkulin — auf das 3fache erhöht¹³³. Schilddrüsenhormon steigert also die allergischen Reaktionen.

Wie wesentlich das Thyroxin in die Vorgänge bei der Allergie einbezogen ist, mag man aus der noch unbestätigten Angabe von SZEBEHELY⁷⁸ entnehmen, daß nämlich die stoffwechselsteigernde Wirkung von Thyroxin ausbleibt, wenn man die Tiere gegen Histamin desensibilisiert hat oder mit Antihistaminstoffen behandelt hat. Benzedrin und Adrenalin, also zentrale und periphere Mittel, wirkten aber nach wie vor stoffwechselsteigernd. Diese Befunde könnten bedeuten, daß auch *Histamin* ein Glied in der Kette physiologischer Reaktionen ist, die zum Eintritt der Thyroxinwirkung notwendig sind. Eine ähnliche Vermittlerrolle des Histamins hat man ja auch schon bei der Ausschüttung von ACTH auf einen stress hin angenommen^{73a}. Histamin *allein* macht ja schon bei Mensch⁹² und Ratte⁹⁷ eine Stoffwechselsteigerung.

Vorhin habe ich schon erwähnt, daß Thyroxin den Körper für die Reaktion auf Adrenalin empfindlicher macht. Dies ist auch einer der Gründe für die bei Schilddrüsenenerkrankungen regelmäßig beobachteten Erscheinungen am Herzen¹¹⁰. Das Myocard der hyperthyreotischen Tiere ist für Acetylcholin sehr wenig empfindlich, während die im Herzen gelegenen ganglionären Strukturen sehr leicht erregt werden und so zur Freisetzung von ungewöhnlich hohen Mengen Adrenalin führen (paradoxe Vaguseffekt). Überdies wird das Myocard für Adrenalin sehr empfindlich. Bei schilddrüsenlosen Tieren findet man genau das Umgekehrte. An diesen Beispielen zeigt sich, daß Schilddrüsenhormon tief in jene Vorgänge eingreift, die vom autonomen Nervensystem abhängig sind.

Von den Rückwirkungen der Nebenniere auf die Schilddrüse sei erwähnt, daß z. B. langfristig wirkendes Adrenalin¹⁸⁸ und Cortison die Fähigkeit der Schilddrüse, Jod zu sammeln, erheblich herabsetzen. Cortison ist dabei wesentlich, denn bei nebennierenlosen Ratten, deren Jodbindungsvermögen praktisch noch normal ist, macht Adrenalin allein keine erhöhte Jodbindung^{108, 147, 188}. Wahrscheinlich ist an dieser Reaktion die Hypophyse irgendwie beteiligt.

Die Wechselbeziehungen zwischen HVL und Schilddrüse hat LOESER früher schon vorgetragen¹⁰ und erst kürzlich wieder über den neuesten

Stand der Forschung berichtet³. Nachdem man empfindliche Nachweisverfahren für das thyreotrope Hormon entwickelt hat, läßt sich sein Weg im Körper etwas genauer verfolgen. Dabei zeigte sich, daß sich thyreotropes Hormon im Tuber cinereum und im Plexus chorioideus bei mehreren Säugetierarten hat nachweisen lassen, bei Kältetieren vermehrt, bei hypophysenlosen Tieren dagegen überhaupt nicht⁵⁰. Wahrscheinlich stammt also dieses thyreotrope Hormon aus der Hypophyse und ist durch den Hypophysen-Stiel in den 3. Ventrikel gewandert. Danach ist es durchaus denkbar, daß die Wirkung des thyreotropen Hormons am intakten Tier auch über nervale Bahnen zustande kommen kann.

Die männlichen und weiblichen Keimdrüsen sind bei der Schilddrüsenwirkung meist in gegensätzlicher Weise beteiligt^{113, 115, 147}. Das Ovar übt einen dämpfenden Einfluß auf die Thyroxinwirkung aus: Weibchen verlieren weniger an Gewicht bei der gleichen Thyroxindosis als Männchen; Schwangere reagieren auf Schilddrüse erheblich weniger. Aber auch die Kastration führt zu einer Inaktivierung der Schilddrüse und damit zu einer kleineren Stoffwechselsteigerung. Inwieweit bei all diesen Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Ovar auch die Hypophyse eingeschaltet ist, ist noch nicht in allen Punkten klar.

Auch die anregende Wirkung der Sexualhormone auf die Hypophyse sollte durch die Schilddrüse vermittelt werden, was aber bisher nicht bestätigt werden konnte³².

Es wäre verlockend, auch noch die Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse, Ovarium und andern Hormondrüsen — beispielsweise Thymus^{180, 190} und Pankreas⁴ — darzustellen. Ich muß mir dies aber versagen, weil bei den noch unklaren Verhältnissen der Raum überschritten werden würde.

II. Schon im letzten Abschnitt mußte ich auf die Rückwirkung von endokrinen Drüsen auf die Schilddrüse zu sprechen kommen, und dies leitet uns zu unserer letzten Frage über:

Welche Faktoren wirken auf die Schilddrüse ein, und in welcher Weise beeinflussen sie ihre Tätigkeit?

Diese letzte Frage behandle ich nur kurz, da Herr KÜHNAU die interessantesten Ergebnisse auf diesem Gebiet schon ausführlicher dargestellt hat.

Auch Entdeckungsgeschichte²⁷ und Wirkungsmechanismus^{13, 16a, 173} der antithyreoiden Stoffe sind schon besprochen.

Die Vergrößerung der Schilddrüse nach MTU-Behandlung, die als Kropf imponiert, ist als Folge des vermehrt sezernierten thyreotropen Hormons anzusehen¹⁴⁴, das als Reaktion auf die sinkende Hormonkonzentration im Blut aus dem HVL ausgeschüttet wird. Dabei beobachtet man eine starke Aktivierung der Schilddrüsenzellen, also gerade

das Gegenteil einer „thyreostatischen“ Wirkung, und es ist daher LOESER sehr beizupflichten, wenn er Thiouracil und seine Verwandten nicht als Thyreostatica bezeichnet wissen will, sondern als anti-thyreoidale Mittel.

Die Abb. 7 zeigt die Wirkung logarithmisch abgestufter Dosen von TU auf Gewicht und Jodkonzentration der Schilddrüse. Man sieht, wie gesetzmäßig die Wirkung eintritt, was ja den Pharmakologen immer besonders befriedigt. Die Streuungen sind erstaunlich gering. In Abb. 8

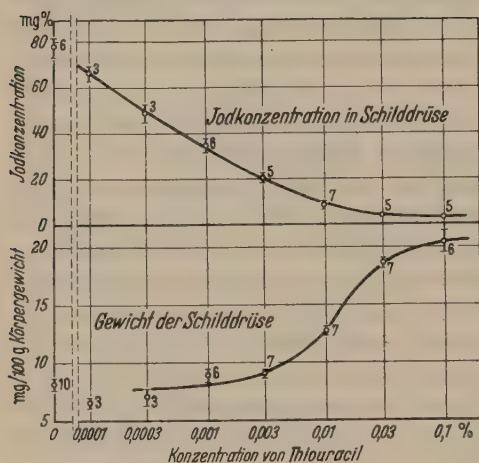


Abb. 7

erkennt man die Abhängigkeit der Jodkonzentration in der Schilddrüse von der Zeit in Tagen. Bei der loga-

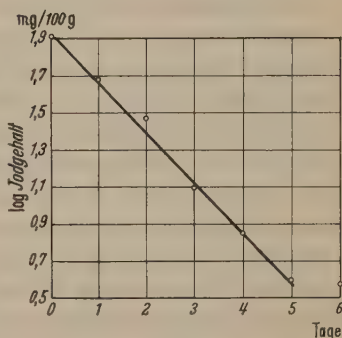


Abb. 8

Abb. 7. Beziehungen zwischen Dosis TU als Abszisse und Jodgehalt (obere Ordinate) bei Ratten. TU im Trinkwasser in den Konzentrationen der Abszisse. Ziffern an den Punkten geben die Zahl der Bestimmungen. Die vertikalen Linien sind mittlere Fehler der Mittelwerte. Man sieht, wie die Jodkonzentration fast linear mit der Zunahme der TU-Konzentration abnimmt. Aus ASTWOOD und BISSELL (Endocrinology **34**, 282, 1944).

Abb. 8. Änderungen der Jodkonzentration in der Schilddrüse, in logarithmischem Maßstab gegen die Zeit aufgetragen, nach Beginn der TU-Behandlung. Regressionsgerade $y = 1,91 - 0,25 x$, wobei $y = \log$ Konzentration Jod in der Schilddrüse und x die Dauer der Beobachtung in Tagen ist. Aus ASTWOOD und BISSELL (Endocrinology **34**, 282, 1944).

rithmischen Ordinate ergibt sich also eine lineare Abhängigkeit als Ausdruck einer exponentiellen Gesetzmäßigkeit. Mit Hilfe dieser Kurve ist es möglich, die natürliche Sekretion von Schilddrüsenhormon zu errechnen^{29a}.

Seit der Entdeckung der antithyreoiden Wirkung von TU und Rhodanid, d. h. also in den letzten 8 Jahren, ist eine große Zahl von Verbindungen aus vielen Stoffklassen mit antithyreoider Wirksamkeit gefunden worden⁸⁴, wobei man verschiedene Verfahren anwandte: 1. Messung des Schilddrüsengewichtes = strumigene Wirkung. 2. Messung der Jodsammlung¹⁸⁹ (Abb. 9). 3. Ausschüttung an wirksamem Hormon, also Jodabnahme in der Schilddrüse. 4. Klinische Wirksamkeit.

In der letzten Abb. 10¹⁸⁹ zeige ich eine Auswahl von 8 Stoffen mit den wirksamen Dosen und ihrer relativen Wirksamkeit, bezogen auf

TU = 1 bei Ratte und Mensch. Die Ergebnisse dieser Tabelle stimmen mit den klinischen Erfahrungen am besten überein⁴². Die Reihenfolge der Wirksamkeit ist selbstverständlich verschieden, je nachdem man den zu prüfenden Stoff oral oder s. c. gibt. Außerdem sei betont, daß das histologische Bild und die Gewichtsveränderungen der Schilddrüse einander *nicht* parallel gehen. So macht z. B. Thiohydantoin starke Gewichtszunahme, aber wenig histologische Veränderung. Thioharnstoff umgekehrt.

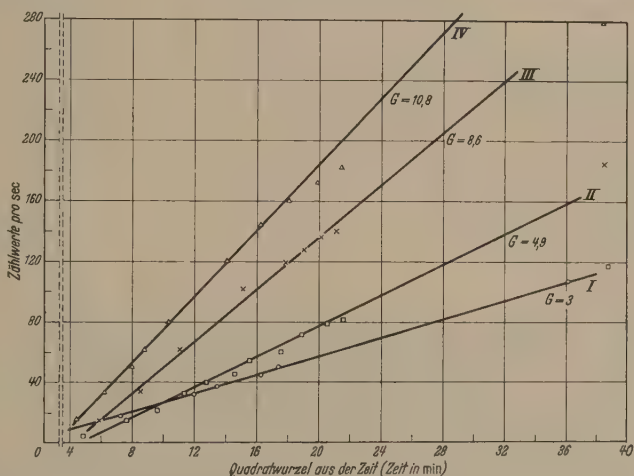


Abb. 9. Bestimmung der relativen Wirksamkeit antithyreoider Verbindungen beim Menschen. Die Steilheit der Geraden ist Ausdruck begieriger Jodsammlung. In dieser Weise wurden die Werte der Tab. 10 bestimmt. Aus MM. STANLEY und E. B. ASTWOOD (Endocrinologie **41**, 66, 1947).

Thiouracile haben neben ihrer Wirkung auf die Schilddrüse auch noch eine Reihe von Nebenwirkungen, von denen die Unerfreulichste die ist, daß es in 2% der Fälle zur Agranulocytose führt^{43, 81, 100, 112, 146, 150}. Über weitere Nebenerscheinungen, Zwischenfälle, Versager und Kontraindikationen berichtet BANSI¹.

Oben schon wurde davon berichtet, daß TU die Hormonbildung in der Schilddrüse blockiert. Interessant ist nun, daß TU auch am schilddrüsenlosen Tier die stoffwechselsteigernde Wirkung von eingespritztem Thyroxin hemmt^{22, 24, 36}, also offensichtlich auch Einfluß auf den *peripheren* Mechanismus der Thyroxinwirkung hat. Auch die Verlängerung der Adrenalinhemmung am isolierten Darm durch Thyroxin kann man mit Thioharnstoff, Thiouracil, Methyl-Thiouracil und Propyl-Thiouracil schon in Dosen von 10^{-6} – 10^{-8} blockieren¹⁹⁵. Das ist also ein 2. Beispiel einer peripheren Hemmung der Thyroxinwirkung durch TU. Vielleicht führt der Befund von JUNG^{119, 120}, daß MTU in therapeutisch wirksamer Konzentration Oxydasen hemmen kann, zu einem Verständnis dieser

peripheren MTU-Wirkung. Auch an den fälschlichen Einbau von Thio-uracil an Stelle von Uracil in die neugebildeten Nucleinsäuren wäre zu denken¹⁴.

Tabelle 10. Auszug aus Tabelle 1 von M. M. STANLEY und E. B. ASTWOOD (Endocrinology 41, 66, 1947). Die Dosen bedeuten einmalige orale Gabe.

Relative Wirksamkeit antithyreoider Stoffe gemessen an der Hemmung der Jod-sammlung, 6 Abstufungen.

Nr.	Verbindung	orale Dosis in mg/Mensch							Wirksamkeit	
		5	10	25	50	100	200	500	Ratte	Mensch
1	Thiouracil = TU			1	2,5	3,7	4		1,0	1,0
4	6-Methyl-TU . .			2	3,5	4			1	2
8	n-Propyl-TU . .				3,3	3		4	11	0,75
15	Thioharnstoff . .				2,5	3		5	0,09	1
19	2-Mercapto- imidazol	2	3,5	4,5		5			1,7	10
28	2-Aminothiazol .				3	5			0,06	2,5
31	Sulfodiazin . . .							0	0,1	<0,05
32	Kal. rhodanid .							2	—	—

Beim Menschen^{16a} wird oral gegebenes TU rasch resorbiert, so daß schon nach 15—30 min der Gipfelwert erreicht ist; er fällt dann im Laufe von 2—3 Tagen wieder auf Null ab. Mit häufigen kleineren Gaben kann man einen konstanten Pegelstand im Blut von 1—5 mg% aufrecht erhalten. TU verteilt sich rasch in allen Körperflüssigkeiten, tritt in Liquor, Ascites und Milch über, kann in der Milch sogar die 3fache Konzentration des Blutes erreichen, und tritt auch durch die placentare Membran. Im Blut fand sich in den Zellen TU 2—7 mal konzentrierter als im Plasma, in den weißen Zellen mehr als in den roten. In Organen fand sich die höchste Konzentration im *Knochenmark*, wodurch die Entstehung der Agranulocytose verständlich wird. In der Schilddrüse war nur ebensoviel wie in den meisten übrigen Geweben. Weitere Untersuchungen über Resorption, Verteilung, Abbau und Ausscheidung von Stoffen der TU-Gruppe wurden kürzlich von WILLIAMS und KAY²¹² berichtet.

In hohen Dosen machen die Thioharnstoff-Derivate und auch TU auf noch unbekannte Weise tödliches Lungenödem, so daß α -Naphthol-Thioharnstoff (Antu) sogar als Rattengift verwendet werden konnte. Die strumigenen Dosen sind aber beim TU weit kleiner als die akut toxischen, die eingehend untersucht worden waren. Ringschluß bei den Thioharnstoff-Derivaten sowie mehrfache Substitution vermindern die akute Toxizität, steigern aber die strumigene Wirksamkeit^{16a}.

Sehr interessant ist nun, daß man durch Kombination von Allyl-Thioharnstoff mit einer carcinogenen Substanz relativ rasch *maligne*

Veränderungen an der Schilddrüse erzielen kann⁴⁷. Mit Thioharnstoff allein gelang es bei Ratten, erst mit täglicher Gabe während 2½ Jahren Knotenkröpfe zu erzielen, die an einzelnen Stellen *malignen* Charakter zeigten^{95, 161}. Für die klinische Anwendung von MTU hat dies aber keine Bedeutung, denn hier bleibt man *unter* den Dosen, die Vergrößerung der Schilddrüse bewirken. Nur bei der sehr hohen Dosis von 10 g TU innerhalb 34 Tagen ist es bei einem Kranken zu Veränderungen in der Schilddrüse gekommen, die aber bei den bekannten Schwierigkeiten in der Tumordiagnostik der Schilddrüse nicht als sicher maligne bezeichnet werden konnten^{152a}.

Klinisch wichtig ist die Frage, ob MTU bei der Hyperthyreose nur symptomatisch oder endgültig heilend wirkt. Wenn MTU die Bildung von Schilddrüsenhormon bremst und dadurch den Körper von den toxischen Wirkungen des Schilddrüsenhormons befreit, so wirkt es symptomatisch. In den meisten Fällen kommt es dann zu einer spontanen Remission^{37, 40, 44, 145, 160, 170, 213, 214}, in der sich die überaktive Schilddrüse beruhigt, so daß auch ohne MTU der Normalzustand für viele Monate bis Jahre erreicht werden kann.

Man könnte aber auch daran denken, daß die Blockierung der Hormonproduktion durch MTU eine grundsätzliche Heilung herbeiführte, dann nämlich, wenn die vermehrte Hormonbildung in einer Art Teufelskreis die Aktivität der Schilddrüse dauernd aufrecht erhalten würde. Wenn *hier* durch MTU die Hormonbildung gebremst würde, so wäre dies eine Durchbrechung des Teufelskreises, also eine kausale Wirkung. Diese Annahme, die auch heute noch nicht ausgeschlossen werden kann, würde auch den Erfolg einer partiellen Thyreoidektomie verständlich erscheinen lassen^{16a}.

Wie Sie aus Tab. 10 schon gesehen haben, ist die antithyreoidale Wirksamkeit der Sulfonamide bei der klinisch angewandten Dosierung in der Praxis bedeutungslos. Auch bei den Thiosemicarbazonen mit ihrer Thioharnstoff-Gruppierung ist eine geringe Wirkung auf die Schilddrüse nachweisbar. Sie ist aber nach KUSCHINSKY¹²⁷ weit geringer als $\frac{1}{100}$ der von MTU¹.

Daß aber nicht nur schwefelhaltige Substanzen auf die Schilddrüse einwirken, sondern schon einfache aromatische Verbindungen, zeigt sich aus der oben schon erwähnten strumigenen Wirkung der p-Aminobenzoesäure¹⁹¹. Klinisch wurde eine Schilddrüsenwirkung von Resorcin nach längerer Anwendung von Resorcinsalben beobachtet, und in Rattenversuchen verminderte bereits 1 mg Resorcin die Jodaufnahme der Schilddrüse auf den 5.—9. Teil und auch seine organische Bindung⁶⁸.

Viele Lebensmittel enthalten antithyreoidale Stoffe²⁹, wie Jodsammungsversuche bei 100 Versuchspersonen erwiesen haben. Gemüse waren dabei wirksamer als Fleisch, außerdem wirkten noch Milch und Leber⁹³.

Diese Befunde rechtfertigen die altbewährte „lactovegetabilische“ Kost in der diätetischen Behandlung des BASEDOW.

Auf das Zustandekommen des endemischen und sporadischen Kropfes kann ich hier nicht eingehen, obwohl gerade in letzter Zeit neben der klassischen Jodmangel-Theorie neue Hypothesen diskutiert werden, die sich auf Fluorüberschuß⁵, Kalkreichtum, radioaktive Emanation¹²⁸ und Carotinoidmangel¹⁰⁴, also auf einseitige Ernährung und Lebensweise stützen. Betont sei hier nur, daß ebenso wenig Jodarmut wie einer der andern Faktoren *alleinige* Ursache eines Kropfes ist.

Auf eine ganz andere Weise als die bisher beschriebenen antithyroiden Stoffe wirken Strukturanalogue des Thyroxins^{124, 215}, nämlich wahrscheinlich durch eine Verdrängungsreaktion = competitive Hemmung. Es gibt bereits eine Reihe von Stoffen, die an Kaulquappen auf diese Weise die Wirkung von Thyroxin hemmen. Am Warmblüter konnte der durch Thyroxin gesteigerte Stoffwechsel nur noch von wenigen solcher Analogen gesenkt werden, und nur eine einzige Verbindung, das 2'.6'-Dijodthyronin, war bei 100- bis 500facher Dosis gegenüber Thyreoglobulin schwach wirksam⁶⁰. Daß man bei der Prüfung solcher Antagonisten an verschiedenen Testobjekten keine einheitlichen Ergebnisse erzielt, ist verständlich, da ja in jeder dieser Versuchsanordnungen eine andere Reaktionskette ablaufen muß.

Ich habe Ihnen viele Einzelheiten berichten müssen, mich aber dabei bemüht zu zeigen, daß alle diese Einzelheiten nur einen Sinn haben im Hinblick auf das große Ganze, daß aber das Ganze erst möglich wurde durch genaueste Untersuchung der Kleinigkeiten¹⁶⁴.

Trotz der vielen noch offenen Fragen ist aber Schilddrüsenhormon eines unserer wichtigsten Arzneimittel, das vielseitig angewandt werden kann: bei endokrinen Erkrankungen, Myxödem aller Grade, Wachstums- und Entwicklungsstörungen hat es seine Hauptindikationen; wegen der physiologischen Anregung des Stoffwechsels benutzt man es gern zur Steigerung der Diurese, der Darmtätigkeit, zur Förderung des Kreislaufs, zur Vermeidung von Thrombosen, zur Behandlung endogener Psychosen und lokal zur Förderung der Wundheilung. Neue und interessante Möglichkeiten ergibt die Beobachtung, daß man bei Tier und Mensch die Widerstandskraft gegenüber Infektionen, z. B. mit Tuberkulose, ^{38, 87, 94, 125, 153, 216}, Poliomyelitis¹¹⁴ oder Scharlach durch Schilddrüsenhormon steigern kann, wobei es vielleicht auf die Aktivierung der Nebennieren oder des Lymphgewebes besonders ankommt.

In der Tierzucht^{20, 88, 207} benutzt man Schilddrüsenhormon gelegentlich, um die Entwicklung junger Ferkel zu beschleunigen, um die Milchleistung von Kühen zu steigern und die Eierausbeute von legenden Hennen. Diese Maßnahmen sind aber höchstens wirtschaftlich zu begründen, sicherlich nicht physiologisch.

Bei dieser vielseitigen Anwendbarkeit des Schilddrüsenhormons werden Sie verstehen, daß ich hier meinen klinischen Lehrer EPPINGER zitieren möchte:

Es gibt kein nützlicheres und harmloseres Medikament als Schilddrüse.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen: ¹ BANSI, H. W.: Thyreotoxikosen und anti-thyreoidale Substanzen. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag 1951. — Klin. Wschr. 1951, 33. — ² EICKHOFF, W.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden, April 1951. — ³ LOESER, A.: Dtsch. med. Wschr. 75, 36, 77 (1950). — ⁴ HOUSSAY, B. A.: Vitamins and Hormones 4, 188 (1946). — ⁵ MAY, W.: Die Basedowsche Krankheit, Jod und Fluor. Aulendorf/Württ: Editio Cantor 1950. — ⁶ GRAB, W.: Hormone der Schilddrüse. FIAT-Übersicht, S. 208. Wiesbaden: Dieterich 1949. — ⁷ SALTER, W. T.: Chemical Development in Thyreology. Springfield/Ill., USA: Charles C. Thomas Publisher. — ⁸ CHARIPPER, H. A., und A. S. GORDON: Vitamins and Hormones 5, 273 (1947). — ⁹ REINEKE, E. P.: Vitamins and Hormones 4, 207 (1946). — ¹⁰ LOESER, A.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 184, 23 (1936). — ¹¹ TRENDLENBURG, P.: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie. Bd. 2. Springer 1934. — ¹² SALTER, W. T.: Chemistry and Physiology of the Thyroid Hormone. In "The Hormones", herausgegeben von Pincus und Thimann, S. 181. New York: Academic Press 1950. — ¹³ PITT-RIVERS, R.: Physiologie. Rev. 30, 194 (1950). — ¹⁴ LEVER, J.: Experientia 7, 201 (1951). — ¹⁵ SALTER, W. T.: Ann. Rev. of Biochem. 14, 561 (1945). — SELYE, H., und H. JENSEN: Ann. Rev. of Biochem. 15, 347 (1946). — GALLAGHER, T. F.: Ann. Rev. of Biochem. 17, 349 (1948). — WETTSTEIN, A., und F. BENZ: Ann. Rev. of Biochem. 18, 355 (1949). — ¹⁶ INGLE, D. J.: Ann. Rev. of Physiol. 7, 527 (1945). — LUKENS, F. D. W.: Ann. Rev. of Physiol. 9, 69 (1947). — ANDERSON, E.: Ann. Rev. of Physiol. 10, 329 (1948). — GEILING, E. M. K.: Ann. Rev. of Physiol. 10, 401 (1948). — BARKER, S. B.: Ann. Rev. of Physiol. 11, 45 (1949). — TEPPERMAN, J., und H. M. TEPPERMAN: Ann. Rev. of Physiol. 12, 503 (1950). — CHAMBERS, W. H., und W. H. SUMMERSON: Ann. Rev. of Physiol. 12, 289 (1950). — RUSSEL, J. A.: Ann. Rev. of Physiol. 13, 327 (1951). — ^{16a} TROTTER, W. R., und H. P. HIMSWORTH: Erg. inn. Med. N. F. 1, 49 (1949).

Einzelarbeiten: ¹⁷ ABELIN, I.: Z. Vitaminforsch. 17, 143 (1946). — ¹⁸ ADAMS, A. E.: Quart. Rev. Biol. 21, 1 (1946). — ¹⁹ ALBERT, A., und F. R. KEATING: J. Clin. Endocr. 9, 1406 (1949). — ²⁰ ALLEN, C. E., D. S. DOW, V. S. LOGAN, und C. D. MACKENZIE: Nutr. Abstr. 18, Nr. 3740 (1949). — ²¹ ALWALL, N.: Acta med. scand. (Stockh.) 102, Suppl. 106, 258 (1939). — ²² ANDIK, I., L. BALOGH, S. DONHOFFER, und G. MESTYAN: Experientia 5, 212 (1949). — ²⁴ ANDIK, I., L. BALOGH, und S. DONHOFFER: Experientia 5, 249 (1949). — ²⁵ D'ANGELO S. A., und A. S. GORDON: Endocrinology 46, 39 (1950). — ²⁶ ARVY, L., und M. GABE: J. Physiol. et Path. gén. 42, 835 (1950). — ²⁷ ASTWOOD, E. B.: J. Amer. Med. Assoc. 122, 78 (1943). — ²⁹ ASTWOOD, E. B., M. A. GREER, und M. G. ETTLINGER: Science (Lancaster, Pa.) 109, 631 (1949). — ^{29a} ASTWOOD, E. B., und A. BISSELL: Endocrinology 34, 282 (1944). — ³⁰ AUB, J. C.: J. Clin. Invest. 7, 97 (1929). — ³¹ AUB, J. C.: J. Clin. Invest. 10 (1931). — ³² BAKER, B. L., und N. B. EVERETT: Endocrinology 41, 144 (1947). — ³³ BANSI, H. W.: Thyreotoxikosen und antithyreoidale Substanzen. S. 11. Verlag Thieme, 1951. — ³⁴ BARKER, S. B.: J. of Biol. Chem. 173, 715 (1948). — ³⁶ BARKER, S. B., C. E. KIELY, u. H. J. LIPNER: Endocrinology 45, 624 (1949). — ³⁷ BARR, D. P., u. E. SCHORR: An. int. Med. (Amer.) 23, 754 (1945). — ³⁸ BARRY, V. C.: Nature 158, 131 (1946). — ³⁹ BARSANTINI, J. C., u. G. M. C. MASSON: Endocrinology 41, 299

- (1947). — ⁴⁰ BARTELS, E. C.: *Amer. J. Med.* **2**, 150 (1947). — ⁴¹ BERDE, B.: *Experientia* **2**, 498, 499 (1946); **3**, 245, 500 (1947); **4**, 231 (1948). — ^{41a} BERDE, B.: *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 1367. — ^{41b} BERDE, B.: *Z. Vitamin- u. Hormon-Forschung* **4**, 338, 352ff (1951). — ⁴² BEIERWALTES, W. H.: *J. Labor. a. Clin. Med.* **36**, 861 (1950). — ⁴³ BEIERWALTES, W. H., u. C. C. STURGIS: *Amer. J. Med. Sci.* **212**, 513 (1946). — ⁴⁴ BEIERWALTES, W. H., u. C. C. STURGIS: *J. Amer. Med. Assoc.* **131**, 735 (1946). — ⁴⁵ BERMAN, L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **59**, 70 (1945). — ⁴⁶ v. BERTALANFFY, L., u. W. J. PIROZYNSKI: *Science (Lancaster, Pa.)* **113**, 599 (1951). — ⁴⁷ BIELSCHOWSKY, F.: *Brit. J. Exper. Path.* **25**, 90 (1945). — ⁴⁸ BOATMAN, J. B., T. R. KENDRICK u. T. F. NEWCOMB: *Amer. J. Physiol.* **163**, 700 (1950). — ^{48a} BOEKLERMAN, A. J.: *Presse méd.* **1948**, 23. — ⁴⁹ BÖHLAU, V.: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden* 1951. — ⁵⁰ BORELL, U.: *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **161**, 1 (1945). — ⁵¹ BRAUNSTEINER, H., u. F. MLCZOCZ: *Experientia* **6**, 234 (1950). — ⁵² BROPHY, D., u. D. McEACHERN: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 120 (1949). — ⁵³ CHANEY, A. L.: *Ind. Eng. Chem., Analyt. Edit.* **12**, 179 (1940). — ⁵⁴ CLAYTON, J. C., A. A. FREE, J. E. PAGE, G. F. SOMERS u. E. A. WOOLLETT: *Biochem. J.* **45**, XX (1949). — ⁵⁵ COMSA, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **140**, 613 (1946). — ⁵⁶ COMSA, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **140**, 614 (1946). — ⁵⁷ COMSA, J., u. N. BEZSSONOFF: *C. r. Soc. Biol. Paris* **140**, 616 (1946). — ⁵⁸ COMSA, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **141**, 513 (1947). — ⁵⁹ CONNOR, A. C., R. E. SVENSON, PARK, GANGLOFF, LEIBERMANN u. G. M. CURTIS: *Surg. etc.* **25**, 510 (1949). — ⁶⁰ CORTELL, R. E.: *J. Clin. Endocrinology* **9**, 155 (1949). — ^{60a} CORTELL, R. E.: zit. aus: NIEMANN: *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe* **7**, 189ff. (1950). — ⁶¹ CURTIS, G. M., u. M. B. FERTMAN: *J. Amer. Med. Assoc.* **139**, 28 (1949) (dort viele Arbeiten zitiert). — ⁶² DANOWSKY, T. S., S. HEDENBURG u. J. H. GREENMAN: *J. Clin. Endocrinology* **9**, 768 (1949). — ⁶³ DANOWSKY, T. S., E. B. MAN u. A. W. WINKLER: *Endocrinology* **38**, 230 (1946). — ⁶⁴ DEMPSEY, E. W., a. E. B. ASTWOOD: *Endocrinology* **32**, 509 (1943). — ⁶⁶ DOETSCH, R., F. VERZAR a. H. WIRZ: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **3**, 565 (1945). — ⁶⁷ DONHOFFER, S., L. BALOGH a. G. MESTYAN: *Experientia* **5**, 482 (1949). — ⁶⁸ DONIACH, I., a. R. FRASER: *Lancet* **1**, 855 (1950). — ⁶⁹ DRILL, V. A.: *Physiologic. Rev.* **23**, 355 (1943). — ⁷⁰ DRILL, V. A., a. R. OVERMAN: *Amer. J. Physiol.* **135**, 474 (1941). — ^{70a} DRILL, V. A., R. OVERMAN a. J. H. LEATHER: *Endocrinology* **32**, 327 (1943). — ⁷¹ DVOSKIN, S.: *Endocrinology* **41**, 220 (1947). — ⁷² DVOSKIN, S.: *Endocrinology* **41**, 403 (1947). — ⁷³ DVOSKIN, S.: *Endocrinology* **43**, 52 (1948). — ^{73a} ELLINGER, F.: zit. nach: TEPPERMAN, J., N. RAKIETEN, J. H. BIRNIE and H. F. DIERCKMEIER: *J. of Pharmacol.* **101**, 144 (1951). — ⁷⁴ EMERSON, G. A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 392 (1949). — ⁷⁵ ENGLE, E. T., and H. ARANOW: *Endocrinology* **38**, 325 (1946). — ⁷⁶ ERSHOFF, B. H.: *Arch. of Biochem.* **15**, 365 (1947). — ⁷⁷ ERSHOFF, B. H.: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 398 (1949). — ⁷⁸ FABINYI-SZEBEHELY, M., L. GYERMEK and J. SZEBEHELY, *Nature (Lond.)* **165**, 155 (1950). — ⁷⁹ FINK, R. M., C. E. DENT and K. FINK: *Nature (Lond.)* **160**, 801 (1947). — ⁸⁰ FISCHER, R.: *Z. f. Vitaminforsch.* **18**, 308 (1947). — ⁸¹ FISHBERG, E. H., and J. VORZIMER: *J. Amer. Med. Assoc.* **128**, 915 (1945). — ⁸² FLEISCHMANN, W., H. B. SHUMACKER JR. and W. L. STRAUS: *Endocrinology* **32**, 238 (1943). — ⁸³ FLOCK, E. V.: *Amer. J. Physiol.* **155**, 402 (1948). — ^{83a} FOOTE, J. B., and N. F. MACLAGAN: *Lancet* **1951**, Nr. 6660, 868. — ⁸⁴ FOSS, G. L.: *Brit. Med. J.* **1950**, Nr. 4691, 1252. — ⁸⁵ FRAENKEL-CONRAT, J., and C. H. LI: *Endocrinology* **44**, 487 (1949). — ⁸⁶ FRIEDEN, E., E. B. TUCKICH and R. J. WINZLER: *Endocrinology* **45**, 82 (1949). — ⁸⁷ GÄDEKE, R., u. W. JACOB: *Klin. Wschr.* **1951**, 229. — ⁸⁸ GARDENER, K. E., and T. W. MILLEN: *Nutr. Abstr.* **20**, Nr. 4435 (1951). — ⁸⁹ GERARD, R. W., and M. McINTYRE: *Amer. J. Physiol.* **103**, 225 (1933). — ⁹⁰ VAN GOOR, H.: *Acta Physiol. Pharm. Neerl.* **1**, 525 (1950). — ⁹¹ GORDON, E. S., and A. E. HEMING:

- Endocrinology **34**, 353 (1944). — ⁹² GRAB, W.: Z. exper. Med. **63**, 360 (1928). — ^{92a} GRAB, W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **168**, 715 (1933). — ⁹³ GREER, M. A., and E. B. ASTWOOD: Endocrinology **43**, 105 (1948). — ⁹⁴ GRENVILLE-MATHERS, R.: Brit. Med. J. **1**, 523 (1946). — ⁹⁵ GRIESBACH, W. E., T. H. KENNEDY and H. D. PURVES: Brit. J. exper. Path. **26**, 18 (1945). — ⁹⁶ GRIFFITH, F. R.: Physiologic. Rev. **31**, 151 (1951). — ⁹⁷ GYERMEK, L.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **209**, 456 (1949). — ⁹⁸ GYÖRGY, P.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **67**, 67 (1948). — ¹⁰⁰ HALER, D.: Brit. Med. J. **1**, 382 (1944). — ¹⁰¹ HAMILTON, C. F., A. ALBERT and M. H. POWER: Endocrinology **43**, 406 (1948). — ¹⁰² HANDLER, P.: J. of Biol. Chem. **173**, 295 (1948). — ¹⁰³ HANDOVSKY, H., and N. GOORMAGHTIGH: Arch. internat. Pharmacodynamie **56**, 376 (1937). — ¹⁰⁴ HAUBOLD, H.: Münch. med. Wschr. **1950**, 329, 429. — ¹⁰⁶ HAWKINS, R. D., M. NISHIKAWARA and B. MENDEL: Endocrinology **43**, 167 (1948). — ¹⁰⁷ HEIDELBERGER, M., and K. O. PEDERSEN: J. Gen. Physiol. **19**, 95 (1935). — ¹⁰⁸ HILL, A. G., REISS, P. H. FORSHAM u. G. W. THORN: J. Clin. Endocrinology **10**, 1375 (1950). — ¹¹⁰ HOFFMANN, F., E. J. HOFFMANN u. J. TALESNIK: Amer. J. Physiol. **148**, 689 (1947). — ¹¹¹ HOFFMANN, F., E. J. HOFFMANN and J. TALESNIK: J. of Physiol. **107**, 251 (1948). — ¹¹² HOLLIDAY, T. D. S.: Lancet **1951**, Nr. 6649, 265. — ¹¹³ HÖLSCHER, B., E. V. BÖCKH u. W. HARDEGG: Pflügers Arch. **251**, 98 (1949). — ¹¹⁴ HOLTMAN, D. F.: Science (Lancaster, Pa.) **104**, 50 (1946). — ^{114a} HURST, V., and C. W. TURNER: Nutr. Abstr. **19**, Nr. 3582 (1950). — ¹¹⁵ HÜTER, F.: Z. f. Naturforsch. **2b**, 414 (1947). — ¹¹⁶ ISLIKER, H., and I. ABELIN: Helvet. chim. Acta **32**, 115 (1945). — ¹¹⁷ ISSEKUTZ, B., J. GERGELY and G. HETENYI: Nature **163**, 363 (1949). — ¹¹⁸ JOHNSON, R. B., R. G. HANSEN and H. A. LARDY: Arch. of Biochemic. **19**, 246 (1948). — ¹¹⁹ JUNG, H., u. H. GIGGELBERGER: Naturwiss. **35**, 221 (1948). — ¹²⁰ JUNG, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **208**, 216 (1949). — ¹²¹ KARP, A., and D. STETTEN JR.: J. of Biol. Chem. **179**, 819 (1949). — ¹²² KELLAWAY, P. E., E. H. HEBBEL and C. P. LEBLOND: Endocrinology **36**, 272 (1945). — ^{122a} KENNEDY, T. H., W. E. GRIESBACH and H. D. PURVES: Nature **160**, 192 (1947). — ¹²³ KLEIN, E.: Ärztl. Wschr. **1951**, 697. — ¹²⁴ KLITGAARD, H. M., H. B. DIRKS JR. and S. B. BARBER: Amer. J. Physiol. **163**, 726 (1950). — ¹²⁵ KOCH, O., u. E. L. SCHÄFER: Z. Tbk. **95**, 18 (1950). — ¹²⁶ KRAYER, O.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **128**, 116 (1928). — ¹²⁷ KUSCHINSKY, G.: persönl. Mitt. Juli 1951. — ¹²⁸ LANG, T.: Z. Neur. **149**, 700 (1934); **152**, 107 (1935); **154**, 677 (1936); **162**, 72 (1938). — ¹²⁹ LEBLOND, C. P., and H. E. HOFF: Amer. J. Physiol. **141**, 32 (1944). — ¹³⁰ LEBLOND, C. P., and J. GROSS: Endocrinology **33**, 155 (1943). — ^{130a} LEBLOND, C. P., and J. GROSS: J. Clin. Endocrinology **9**, 149 (1949). — ¹³¹ LEDERER, J.: Arch. Internat. Pharmacodynamie **81**, 382 (1950). — ¹³² LOEB, O.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **69**, 108 (1912). — ¹³³ LONG, D. A., A. A. MILES and W. L. M. PERRY: Lancet **1**, 1392 (1951). — ¹³⁶ MACLAGAN, N. F., M. M. SHEAHAN and J. H. WILKINSON: Nature **164**, 699 (1949). — ¹³⁷ MAN, E. B., D. M. KYDD and J. P. PETERS: J. Clin. Invest. **30**, 531 (1951). — ¹³⁸ MANSFELD, G.: Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. Basel: Benno Schwabe & Co., 1943. — ^{138a} MANSFELD, A.: Schweiz. med. Wschr. **76**, 439 (1946). — ¹³⁹ MARGITAY-BECHT, A.: Klin. Wschr. **1937**, 1353. — ¹⁴⁰ MATTHEWS, N. L., G. M. COURTIS and W. R. BRODE: Ind. Chem. **10**, 612 (1938). — ¹⁴³ MCGINTY, D. A., and M. L. WILSON: Endocrinology **44**, 546 (1949). — ¹⁴⁴ MACKENZIE, C. C.: Endocrinology **40**, 137 (1947). — ¹⁴⁵ MEULENGRACHT, E., K. KJERULF-JENSEN u. K. SCHMIDT: Nord. med. Ark. (schwed.) **32**, 2806 (1946). — ^{145a} MEYER, A. E., and A. WERTZ: Endocrinology **24**, 683 (1939). — ¹⁴⁶ MOORE, F. D., J. Amer. Med. Assoc. **130**, 315 (1946). — ¹⁴⁷ MONEY, W. L., KIRSCHNER, KRAINTZ, MEERILL and R. W. RAWSON: J. Clin. Endocrinology **10**, 1282 (1950). — ¹⁴⁸ MONROE, P. A., and C. W. TURNER: Amer. J. Physiol. **156**, 381

- (1949). — ¹⁴⁹ MORTON, M. E., J. L. CHAIKOFF, W. O. REINHARDT and E. ANDERSON: *J. of Biol. Chem.* **147**, 757 (1943). — ¹⁵⁰ MORTON, J. H.: *Amer. J. Med.* **2**, 53 (1947). — ¹⁵¹ MYANT, N. B., and E. E. POCHIN: *Proc. Roy. Soc. Med.* **42**, 959 (1949). — ^{151a} MYANT, N. B., E. E. POCHIN and E. A. G. GOLDIE: *Clin. Science* **8**, 109 (1949). — ¹⁵² NITSCHKE, A.: *Klin. Wschr.* **1933**, 1793. — ^{152a} PAINE, R. L., A. R. CRANE and J. G. PRICE: *Surg. etc.* **22**, 496 (1947). — ¹⁵³ PARADE, G. W.: *Tuberkulose-Arzt* **3**, 307 (1949). — ¹⁵⁴ PERKIN, H. J., and F. H. LAHEY: *Arch. Int. Med.* **61**, 875 (1938). — ¹⁵⁶ PERSIKE, E. C.: *Endocrinology* **42**, 363 (1948). — ¹⁵⁷ PERSIKE, E. C.: *Endocrinology* **42**, 356 (1948). — ^{157a} PINTÉR, S., and J. MÉHES: *Z. Vitaminforschg.* **2**, 195 (1949). — ¹⁵⁹ PLAUT, R., u. E. WILBRAND: *Z. Biol.* **74**, 192 (1922). — ¹⁶⁰ POATE, H. R. G.: *Med. J. Austral.* **11**, 93 (1947). — ¹⁶¹ PURVES, H. D., and W. E. GRIESBACH: *Brit. J. Exper. Path.* **28**, 46 (1947). — ^{161a} RALL, J. E.: *J. Clin. Endocrinology* **10**, 996 (1950). — ¹⁶² RAPPORT, D., and G. M. CURTIS: *J. Clin. Endocrinology* **10**, 735 (1950). — ¹⁶⁵ RING, G. C.: *Amer. J. Physiol.* **137**, 582 (1942). — ¹⁶⁷ DE ROBERTIS, E.: *Amer. J. Anat.* **80**, 219 (1941). — ¹⁶⁸ DE ROBERTIS, E., and W. W. NOWINSKI: *J. Clin. Endocrinology* **6**, 235 (1946). — ¹⁶⁹ ROCHE, J., G. H. DELTOUR, R. MICHEL and S. LISSITZKY: *C. r. Soc. Biol. Paris* **144**, 1647 (1950). — ¹⁷⁰ ROSE, E., and J. McCONNELL: *Amer. J. Med. Sci.* **213**, 74 (1947). — ¹⁷¹ RUPP, J., K. E. PASCHKIS and A. CANTAROW: *Endocrinology* **44**, 449 (1949). — ¹⁷² SALTER, W. T., and M. W. JOHNSTON: *J. Clin. Endocrinology* **8**, 911 (1948). — ¹⁷³ SCHACHNER, H., A. L. FRANKLIN and J. L. CHAIKOFF: *Endocrinology* **34**, 159 (1944). — ¹⁷⁴ SCHAEFFER, G., and O. THIBAUT: *C. r. Soc. Biol. Paris* **139**, 855 (1945). — ¹⁷⁵ SCHAEFFER, G., and O. THIBAUT: *C. r. Soc. Biol. Paris* **139**, 857 (1945). — ¹⁷⁶ SCHAEFFER, G., and O. THIBAUT: *C. r. Soc. Biol. Paris* **139**, 1036 (1945). — ¹⁷⁷ SCHAEFFER, G., and O. THIBAUT: *C. r. Soc. Biol. Paris* **140**, 100 (1946). — ¹⁷⁸ SCHETTLER, G.: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, Wiesbaden 1951. — ¹⁷⁹ SCHITTENHELM, A., and B. EISLER: *Z. exper. Med.* **86**, 275, 290 (1933). — ¹⁸⁰ SCHLIEPHAKE, E.: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, Wiesbaden 1951. — ¹⁸¹ SCHULZE, E., u. M. FLACH: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **193**, 727 (1939). — ¹⁸² SCHULZE, E.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **195**, 276 (1940). — ¹⁸⁵ SIMONYI, S., and D. SZENT-GYÖRGY: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **80**, 1 (1949). — ¹⁸⁶ SMELSER, G. K.: *Amer. J. Physiol.* **142**, 396 (1944). — ¹⁸⁸ SOFFER, L. J., J. L. GABRILOVE and J. W. JAILER: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **71**, 117 (1949). — ¹⁸⁹ STANLEY, M. M., and E. B. ASTWOOD: *Endocrinology* **41**, 66 (1947). — ¹⁹⁰ SUNDERPLASSMANN, P.: *Dtsch. med. Wschr.* **1941**, 141. — ^{190a} SURE, B., and Z. W. FORD: *Endocrinology* **32**, 433 (1943). — ¹⁹¹ TAUROG, A., I. L. CHAIKOFF and A. L. FRANKLIN: *J. of Biol. Chem.* **161**, 537 (1945). — ¹⁹² TAUROG, A., and I. L. CHAIKOFF: *J. of Biol. Chem.* **176**, 639 (1948). — ¹⁹³ TEPPERMAN, J., F. L. ENGEL and C. N. LONG: *Endocrinology* **32**, 373 (1943). — ¹⁹⁵ THIBAUT, O.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **144**, 370 (1950). — ¹⁹⁶ THIBAUT, O.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **142**, 499 (1948). — ¹⁹⁷ THIBAUT, O.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **142**, 502 (1948). — ¹⁹⁸ THOMPSON, W. O.: *Jahrb. über Endokr.* **1948**, 45. — ¹⁹⁹ TIPTON, S. R., M. J. LEATH, J. H. TIPTON and W. L. NIXON: *Amer. J. Physiol.* **145**, 693 (1945/46). — ²⁰⁰ TISSIÉRES, A.: *Arch. internat. Physiol.* **54**, 305 (1946). — ²⁰¹ TRENDLENBURG, P.: *Die Hormone*, S. 72 ff. Springer 1934. — ²⁰³ TURNER, R. A., and C. W. TURNER: *Amer. J. Physiol.* **156**, 381 (1949). — ²⁰⁴ TURNER, M. L.: *Endocrinology* **38**, 263 (1946). — ²⁰⁵ WALLACH, T. S., and E. P. REINEKE: *Endocrinology* **45**, 75 (1949). — ²⁰⁶ WESPI-EGGENBERGER, H. J.: *Wien. klin. Wschr.* **62**, 2140 (1950). — *Schweiz. med. Wschr.* **78**, 130 (1948). — ²⁰⁷ WHEELER, R. S., and E. HOFFMANN: *Nutr. Abstr.* **18**, Nr. 3806 (1949). — ²⁰⁸ WHEELER, R. S., and J. D. PERKINSON: *Amer. J. Physiol.* **159**, 287 (1949). — ²⁰⁹ WHITE, A., and T. F. DOUGHERTY: *Endocrinology* **41**, 230 (1947). — ²¹⁰ WILLIAMS, R. J.: *Vitamins and Hormones* **1**, 229 (1943). — ²¹¹ WILLIAMS, R. H., and

J. L. WHITTENBERGER: Amer. J. Med. Sci. **214**, 193 (1947). — ²¹² WILLIAMS, R. H., B. J. JANDORF and G. A. KAY: J. Labor. a. Clin. Med. **29**, 329 (1944). — WILLIAMS, R. H., and G. A. KAY: J. Clin. Endocrinology **4**, 385 (1944). — WILLIAMS, R. H., G. A. KAY and B. J. JANDORF: J. Clin. Invest. **23**, 613 (1944). — WILLIAMS, R. H., and G. A. KAY: Arch. int. Med. **80**, 37 (1947). — ²¹³ WILLIAMS, R. H., S. P. ASPER, E. F. ROGERS, J. D. MYERS and C. W. LLOYD: New England J. Med. **236**, 737 (1947). — ²¹⁴ WINKLER, A. W., E. B. MAN and T. S. DONASTU: J. Clin. Invest. **26**, 446 (1947). — ^{214a} WINKLER, A. W.: J. Clin. Invest. **24**, 732 (1945). — ²¹⁵ WOOLLEY, D. W.: J. of Biol. Chem. **164**, 11 (1946). — ²¹⁶ ZIMANYI, S.: Nature **161**, 57 (1948).

C. MARTIUS und B. HESS (Tübingen), vorgetragen von B. HESS: Über den Wirkungsmechanismus des Schilddrüsenhormons.

Es wird eine von FRIEDKIN und LEHNINGER angegebene Versuchsanordnung zur Messung der Größe der Atmungskettenphosphorylierung von Rattenlebermitochondrien benutzt, die unter dem Einfluß des Schilddrüsenhormons studiert wird. Der Versuchsansatz besteht aus: 0,1 cm³ MgSO₄ (0,005 m), 0,1 cm³ Nicotinsäureamid (0,02 m), 0,1 cm³ Glycylglycin-Puffer (0,02 m) p_H 7,5, 0,1 cm³ d,l-β-oxybuttersaures Na (0,02 m), 0,1 cm³ Diphosphopyridinnucleotid (0,0005 m), 0,2 cm³ Cytochrom c (10⁻⁵ m), 0,4 cm³ Adenosintriphosphat (0,0013 m), 0,1 cm³ P³² als anorganisches Phosphat (etwa 200000 Imp./min), 0,3 cm³ H₂O, 0,5 cm³ Mitochondriensuspension in 0,15 m NaCl. Gesamtvolumen 2,0 cm³, 30°C., 20 min Inkubation im WARBURG-Trog. Die bei der Veratmung der β-Oxybuttersäure freiwerdende Energie führt zu einem Einbau von anorganischem Phosphat (P³²) in Adenosintriphosphat, der nach Unterbrechung der Reaktion mit Trichloressigsäure und Ausfällung des anorganischen Phosphats im Filtrat mit dem GEIGER-MÜLLER-Zähler bestimmt wird. Der Einbau, angegeben in Prozent ATP³² Aktivität/Gesamtaktivität (etwa 200000 Imp./min), ist ein halbquantitatives Maß der Größe der Atmungskettenphosphorylierung. Wirkt Thyroxin in verschiedenen Konzentrationen 40 min lang in der Kälte auf normale Lebermitochondrien ein, so zeigt sich bei steigenden Thyroxinkonzentrationen (1,25 · 10⁻⁶ — 5 · 10⁻⁵ m) eine fortschreitende Hemmung der Atmungskettenphosphorylierung bis zur vollständigen Entkopplung (2—5 · 10⁻⁵ m). Werden normale Ratten mit 4—6 mg Thyroxin s. c., i. v. oder i. p. behandelt, so zeigen die Lebermitochondrien etwa 48—24 Std nach der Behandlung ebenfalls eine Entkopplung der Atmungskettenphosphorylierung. Unter dem Einfluß kleiner Thyroxinkonzentrationen tritt gelegentlich eine Steigerung der Größe der Atmungskettenphosphorylierung ein. Zur Deutung dieser Befunde wird angenommen, daß Thyroxin ein notwendiger Bestandteil des phosphorylierenden Systems an der Atmungskette ist. Der Entkopplungseffekt würde dann so zu erklären sein, daß bei optimaler Sättigung des phosphorylierenden Systems

überschüssiges Thyroxin im Sinne einer kompetitiven Hemmung wirkt. Im Falle der Aktivierung wäre das System nicht optimal gesättigt, so daß zusätzliches Thyroxin das System sättigt und so aktivierend wirkt. Ergebnisse aus noch nicht vollständigen Versuchen mit Methylthiouracil-vorbehandelten Tieren weisen in die gleiche Richtung. Dijodtyrosin und Dijodthyronin haben keinen Einfluß auf die Atmungskettenphosphorylierung. Dinitrophenol kann nicht wie Thyroxin aktivieren, lediglich entkoppeln.

Diskussion. LORENZ: An verschiedenen Testen (Schilddrüsen-gewicht, Stoffwechsel, Metamorphose von Temporarien-Larven) wurde vergleichend geprüft, ob elementares Jod, K-Jodid, Dijodtyrosin und Thyroxin die Wirkung von Methylthiouracil beeinflussen. Elementares Jod (subcutan appliziert) hob die Wirkung des Thiouracils auf die Schilddrüse deutlich, die durch Thiouracil bedingte Stoffwechselsenkung angedeutet, die Metamorphosehemmung nach Thiouracil vollständig auf. K-Jodid hingegen zeigte an diesen Testen keinerlei Effekt. Dijodtyrosin und Thyroxin hoben in allen drei Anordnungen die Wirkungen des Thiouracils vollständig auf. Ihre eigenen Wirkungen kamen in jedem Fall trotz Thiouracileinwirkung unvermindert zur Entfaltung. Durch das Ergebnis der Untersuchungen wurde die Auffassung bestätigt, daß das Thiouracil in die erste Phase der Thyroxinsynthese eingreift. Weiterhin sprechen die Befunde für die Anschauung, daß das Thiouracil auf Grund seiner reduzierenden Eigenschaften die Anlagerung von oxydiertem Jod an Thyroxin verhindert, wobei das Thiouracil selbst in unwirksame Disulfide umgewandelt wird. Ein Eingreifen in die zweite Phase der Thyroxinbildung oder ein peripherer Antagonismus gegen Dijodtyrosin und Thyroxin liegt nicht vor.

BRÜCKE: Versuche zur Darstellung biologisch wirksamer Thyrothyrene lieferten völlig negativ.

WEISSBECKER (Freiburg): Im Gegensatz zur geringen thyreostatischen Wirkung des Thiosemicarbazons im pharmakologischen Experiment stehen unsere klinischen Erfahrungen. In der bei uns üblichen hohen Dosierung entstehen in etwa 30% der Fälle nach längerer TB 1 Anwendung Strumen und entsprechende Veränderungen im Cholesterinhaushalt. Allerdings ist das Einzugsgebiet der Freiburger Klinik kropfdisponiert. Die pharmakologischen Ergebnisse können also nur mit Vorbehalt auf die Klinik übertragen werden.

HABILD (W.-Barmen): Es wird in diesem Zusammenhang auf die besondere Stellung der Leber für den Gasstoffwechsel hingewiesen. Gerade die Leber ist besonders reich an Dejodase, wie eigene Untersuchungen und Arbeiten von HARTMANN und BLUM zeigten, während in Niere, Darmschleimhaut, Muskulatur nur kleinere Mengen davon nachgewiesen werden konnten. Die Schilddrüse enthält nur geringe Mengen Dejodase, so daß deren Funktion in bezug auf Dejodierung nur untergeordnete Bedeutung hat. — Daneben wird auf die Tätigkeit der Leber in bezug auf Abbau und Ausscheidung organischer Jodverbindungen, insbesondere auch für Dijodtyrosin und Thyroxin hingewiesen. Die beim Abbau von Dijodtyrosin entstehende Dijod-p-oxyphenylbenztraubensäure hat eine besondere Stellung im Gasstoffwechsel. Diese Verbindung ist chemisch sehr labil (Abspaltung in wäßriger, neutraler Lösung als Na-Salz von anorganischem Jodid), war im Metamorphosetest (Axolotl) wirksam und vermehrte thyroxinähnlich den Gasstoffwechsel von Ratten. Ebenso wie nach Belastung mit Dijodtyrosin findet man nach Belastung mit der jodhaltigen Ketosäure im Harn die Dijod-p-oxyphenylamid-

säure, so daß die Ketosäure als ein intermediäres Stoffwechselprodukt angesehen werden kann.

HOLZER (München): Die Versuche von MARTIUS und HESS geben einen Ansatzpunkt zur Erklärung der Wirkung des Thyroxins auf den Wärmehaushalt: Wird gekoppelt mit der Oxydation über die Atmungskette ATP gebildet, so wird keine oder wenig Wärme frei. Wird die Phosphorylierung durch Thyroxin entkoppelt, so wird statt chemischer Energie Wärme produziert. So kann Thyroxin über seine die Phosphorylierung aktivierende oder entkoppelnde Wirkung die Wärmeproduktion beeinflussen.

FÖRSTER (Mainz): Rhodanid verursachte in Gasstoffwechseluntersuchungen an Ratten in drei von fünf chronischen Versuchsreihen eine signifikante Stoffwechselsteigerung. Man kann deshalb Rhodanid nicht ohne weiteres als Thyreostaticum bezeichnen.

HILLMANN (Tübingen): Die Auffassung von HARRINGTON über die Thyroxinsynthese aus Dijodtyrosin wird durch Untersuchungen von PITT-RIVERS gestützt. Danach konnte aus Dijodtyrosin-Peptiden Thyroxin durch einfache aerobe Incubation der Lösungen in überraschend guter Ausbeute erhalten werden. Diese Befunde sprechen dafür, daß für die leichte Bildung des Thyroxins in der Schilddrüse die spezifische Feinstruktur des Schilddrüsenproteins verantwortlich ist.

Von *Resorcin* konnte im chronischen Rattenversuch und bei Untersuchungen an Kaulquappen keine Stoffwechselsenkung bzw. Metamorphosehemmung festgestellt werden. Eine antithyreoidale Wirksamkeit ist unwahrscheinlich.

FORST (München) fragt nach der Wirkung des Thymols auf die Schilddrüse und nach dem Zustandekommen des Kropfes bei chronischer Bleivergiftung.

Schlußworte: GRAB: Auf den Einwand, daß nach privaten Informationen Thyrothyrin gar nicht existiere, ist darauf zu verweisen, daß in der Literatur mehrfach Bestätigungen vorliegen (vgl. 41, 41a, 41b, 157a). Diese positiven Befunde mußte der Referent stärker bewerten als noch nicht publizierte negative⁹⁰, aus denen ja nicht geschlossen werden kann, daß ein Stoff nicht existiere, sondern nur, daß er nicht gefunden wurde. In eigenen Versuchen mit Rinderschilddrüsen fanden wir nach MANSFELDS Extraktionsverfahren einen noch unreinen Stoff, der dem Thyrothyrin nahestehen konnte und stark fluoreszierte. Eine endgültige Stellungnahme zur Frage des Thyrothyrins und seiner Wirksamkeit muß daher zurückgestellt werden, bis weitere sorgfältige Nachprüfungen publiziert sind.

Die in der Freiburger Klinik beobachtete strumigene Wirksamkeit von Thiosemicarbazon ist wohl erklärlich durch: Verwendung höherer Dosen, längere Behandlungsdauer und höhere Empfindlichkeit der Schilddrüsen in einem Kropfgebiet.

Die strumigene Wirksamkeit von Resorcin ist mehrfach beschrieben, die klinischen Befunde durch radioaktive Analyse der Jodbindungsfähigkeit der Schilddrüse gesichert.

Die Thymolwirkung auf die Schilddrüse ist wohl überschätzt worden. Die Schilddrüse erweist sich nach MÖLLER [Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 191, 615 (1939)] nur histologisch aktiviert. Eine Steigerung des Stoffwechsels tritt nicht ein. Das Zustandekommen des Kropfes bei chronischer Bleivergiftung ist dem Referenten unbekannt. (TSCHELZOWA sowie KOIRANSKY, zit. in PETROW: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 148, 330, 340ff. (1930), weisen auf Hyperthyreosen bei Bleiarbeitern hin; PORRITT: Brit. Med. J. 1931, 92, sowie PEISACHAWITSCH: Virchows Arch. 273, 1 (1929), berichten über Atrophie der Schilddrüse bei der Bleivergiftung. Es ist nur wenig Sicheres bekannt; vgl. FLURY: Handbuch der exper. Pharmacol. 3, 3. Teil, 1830 (1934)!

HESS (Tübingen): 1. Thyroxinwärmeproduktion nicht untersucht. 2. Wirkung von Thioharnstoff 0,02—0,05% im Kaulquappenversuch.

Radioaktives Jod¹³¹ Thyroxin dringt in Mitochondrien ein.

LORENZ: In einer im „Lancet“ veröffentlichten Zuschrift konnten die Untersuchungen über die antithyreoidale Wirksamkeit des Resorcins auch von englischen Untersuchern nicht bestätigt werden.

Antwort an HESS: Die Untersuchungen von ROTH an der Kaulquappe mit Thioharnstoff sind bekannt. Sie wurden nicht nachuntersucht. Ein anderer Wirkungsmechanismus als beim Thiouracil erscheint jedoch uns nicht verständlich.

O. SCHAUMANN (Innsbruck): Die neuen synthetischen Analgetika.

Mit 5 Textabbildungen.

Die großen Erfolge der pharmazeutischen Chemie auf dem Gebiet der Lokalanästhesie, die vom Naturstoff Cocain zu den synthetischen Lokalanästhetika führten, haben seit Aufklärung der chemischen Konstitution des Morphins den Chemikern einen starken Anreiz gegeben, auch auf dem Gebiet der Analgesie mit der Natur in Konkurrenz zu treten und ebenso wie dem Cocain auch dem Morphin durch synthetische Verbindungen seine Monopolstellung zu nehmen.

Man hat versucht, auch hier einen ähnlichen Weg einzuschlagen, wie er beim Cocain schließlich zum Ziele führte, nämlich durch modellmäßige Vereinfachung des Moleküls zu synthetisch leicht zugänglichen Verbindungen bei Erhaltung der Wirksamkeit zu gelangen. Während dies beim Cocain relativ rasch gelang, haben sich beim Morphin zahlreiche Forscher lange Zeit vergeblich bemüht, auf diesem Weg das ersehnte Ziel zu erreichen.

Für diesen Mißerfolg sind vor allem folgende Umstände maßgebend: Der Aufbau des Cocains ist relativ einfach und in seinem Prinzip leicht zu durchschauen; jede Verbindung, die wie das Cocain der Ester eines basischen Alkohols mit einer aromatischen Säure ist, wirkt ja mehr oder weniger lokalanästhetisch.

Ganz anders beim Morphin: Die eigentümliche Verflechtung der Kohlenstoffkette bedingt einen so komplizierten Aufbau des Moleküls mit zahlreichen in ihm verborgenen Ringsystemen, daß man zunächst keinerlei Anhaltspunkte hatte, welches dieser Ringsysteme als maßgeblich für die analgetische Wirkung anzusehen wäre. Die folgende Aufstellung¹, bei der die im Molekül des Morphins versteckt enthaltenen Ringsysteme hervorgehoben sind, möge diese Verhältnisse anschaulich machen (Abb. 1).

Es ist heute schwer verständlich, daß man beim Sezieren des Moleküls nicht auch die Kombination eines Piperidinringes mit einem Phenylkern in 4-Stellung und einem quartären, zentralen C-Atom herauspräpariert hat. Denn unter den Opiumalkaloiden ist gerade diese Konfiguration für das Mo spezifisch und die Bedeutung eines quartären C-Atoms

für zentral wirkende Verbindungen war ja von den Narkotica der Barbitursäurereihe oder der trisubstituierten Acetamide schon lange bekannt.

Daß tatsächlich in dieser Gruppierung die analiphore Gruppe des Mo² vorliegt, ergab sich retrospektiv aus der Entdeckung der morphin-

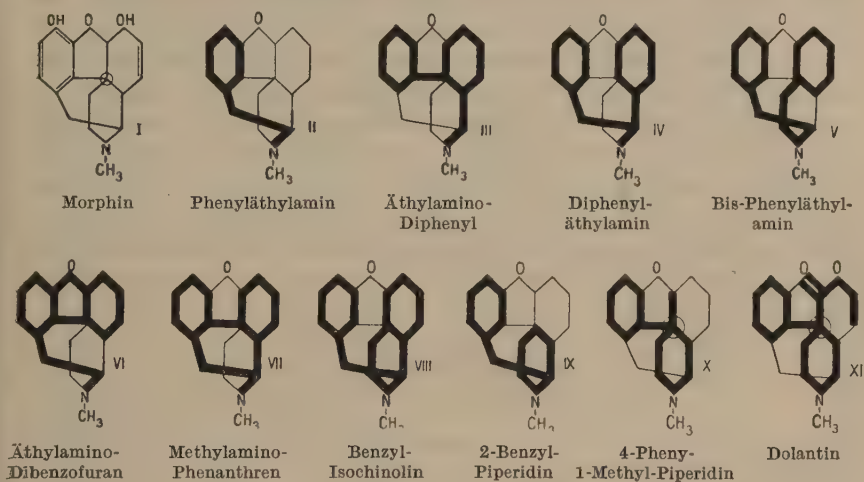


Abb. 1. Nach O. SCHAUHMANN, Scient. Pharmac. 19, 33 (1951).

ähnlichen Wirkung des 1-Methyl-4-Phenylpiperidin-carbonsäureäthylesters², der heute als Dolantin und unter zahlreichen anderen Markennamen als Analgetikum allgemein bekannt ist.

Mit der Erkenntnis, daß eine so einfache, leicht zu synthetisierende Verbindung morphinähnliche Eigenschaften besitzt, war der Weg für ausgedehnte synthetische Arbeiten auf dem Gebiet der zentralen Analgetika bereitet. Das Dolantin (Dol.) hat zahlreiche, allerdings nicht lebensfähige Kinder gezeugt und bald gesellte sich zur Dol.-Reihe durch die von EHRHART⁴ inaugurierten Arbeiten noch die ebenso große Familie basisch substituierter Diphenylmethane, ebenfalls mit einem zentralen quartären C-Atom, deren bekanntester Sproß das 2-Dimethylamino-4,4'-Diphenylheptan-on-5, als *Polamidon** (Pol.) oder *Methadon* heute ebenfalls bereits das Stadium der Kinderkrankheiten überwunden hat und ins Erwerbsleben getreten ist (Abb. 2).

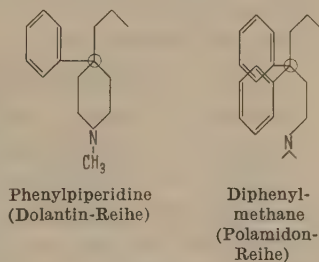


Abb. 2.

* Im folgenden werden der Kürze halber die Markennamen „Dolantin“ (Dol.), „Polamidon“ (Pol.) und „Dromoran“ (Drom.) für die zugrunde liegenden chemischen Verbindungen gebraucht.

Die Hauptperiode der Entwicklung sowohl bezüglich der Synthese wie auch der pharmakologischen Untersuchung haben beide Körperklassen in den Jahren 1939—1944 in den wissenschaftlichen Laboratorien der Höchster Farbwerke durchgemacht. Der Mühe einer Veröffentlichung meiner in diesen Jahren durchgeführten Untersuchungen hat mich die Field Information Agency enthoben. Durch ihre Berichte⁵ wurden die wesentlichsten meiner diesbezüglichen Ergebnisse aus dieser Zeitperiode der Weltöffentlichkeit zugänglich gemacht und von ihr auch in zahlreichen Veröffentlichungen in den wesentlichsten Punkten bestätigt. Da trotzdem aus diesen seit 1945 erschienenen Veröffentlichungen über die neuen Analgetica die zeitlichen Verhältnisse nicht immer klar hervorgehen, soll die beifolgende Tabelle die Geburtsdaten für die wichtigsten Verbindungen beider Klassen bringen, wie sie in meinen durch die Fiat-Reports veröffentlichten Originalberichten festgelegt sind (Tab. 1).

Tabelle 1.

Bezeichnung	Höchst Nr.	Pharm. untersucht i. Jahre (SCHAUMANN)
<i>Phenylpiperidine</i> (O. EISLEB) ⁷		
Dolantin, Meperidin usw.	8909	1939
Bemidon (m-oxy-Dolantin)	10446	1941
Keto-Bemidon, Cliradon	10720	1942
<i>Diphenylmethane</i> (BOCKMÜHL u. EHRHART) ⁴		
Piperidinoäthyl-carbaethoxy-diphenylmethan . .	9496	1939
Heptalgin usw.	10600	1941
Polamidon, Methadon usw.	10820	1942

Diese Aufstellung zeigt, daß trotz gewaltigen Einsatzes seit dem Jahre 1942 in keiner der beiden Klassen über das bereits damals vorliegende Material hinaus ein wesentlicher Fortschritt erzielt wurde.

Durch die Aufhebung der deutschen Schutzrechte sind nach 1945 von den Hauptrepräsentanten der beiden Verbindungsklassen auf der ganzen Welt zahlreiche Handelspräparate in den Verkehr gekommen. Bei der großen Zahl von verschiedenen Markennamen für die *gleiche* Verbindung ist es für Arzt und Apotheker heute kaum möglich zu wissen, welche Verbindung er in die Hand bekommt. Deshalb sei in der beifolgenden Tab. 2, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann, eine Übersicht über eine Anzahl dieser Synonyma gegeben.

In einer Übersicht über vollsynthetische Analgetica mit morphinähnlicher Wirkung dürfen schließlich als dritte Gruppe die synthetischen Morphinanderivate nicht fehlen, obwohl der durch die schönen Arbeiten von GREWE⁶ im Jahre 1946 gelungene Aufbau des vollständigen, dem Mo zugrundeliegenden C-Gerüsts zurück zum Naturstoff

führt. Aus dieser Gruppe ist das 3-Oxy-N-Methyl-Morphinan unter dem Markennamen *Dromoran* in den Arzneimittelschatz eingeführt worden (Abb. 3).

Tabelle 2.

1-Methyl-4-Phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester	6-Dimethylamino-4,4'-Diphenylheptanon-5
Hoechst 8909 (1937)	Höchst 10820 (1942)
<i>Dolantin</i> Deutschland	<i>Polamidon</i> Deutschland
Demerol Amerika	Adanon Amerika
Isonipocain „	Amidon „ , England
Meperidin „	Dolophine „
Pantalgine Belgien	Methadon „
Amphosedal England	Mephenon Belgien
Dolantal „	Butalgin Dänemark
Pethidine „	Miadon England
Dolosal Frankreich	Physepton „
Dispadol Holland	Heptadon Österreich
Mefedina Italien	Heptanal Schweiz
Adolan Österreich	Ketalgin „
Dolvanol Portugal	
Centralgin Schweiz	
Sauteralgyl „	
Antiduol	
Piridosal	

Nach O. SCHAUMANN: *Scientia Pharmac.* 19, 33 (1941).

Ein Bericht über die *Synthese* der drei Körperklassen fällt nicht in den Rahmen des Referates. Diesbezüglich sei auf die Arbeiten von EISEL⁷, von EHRHART und BOCKMÜHL⁴ sowie von GREWE⁸ bzw. SCHNIDER und GRÜSSNER⁹ sowie SCHNIDER und HELLERBACH⁹ verwiesen.

Auch auf den immer reizvollen, aber selten befriedigenden Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung kann hier nicht eingegangen werden. GREWE¹⁰ sowie BERGEL¹¹ haben dieses Problem in ausgezeichnete Weise behandelt. Dagegen müssen wir uns mit den Verhältnissen bei den optischen Isomeren wohl etwas näher befassen. Wie auch sonst bei Alkaloiden ist auch hier in allen bisher geprüften Fällen, soweit es die Analgesie betrifft, das linksdrehende Isomere um ein Vielfaches stärker wirksam als die Rechtsverbindung. Besonders bemerkenswert ist aber, daß dieser Wirkungsunterschied nicht für alle pharmakodynamischen Wirkungen in gleichem Maße gilt. Wir werden auf diese Eigentümlichkeit noch des öfteren zurückkommen.

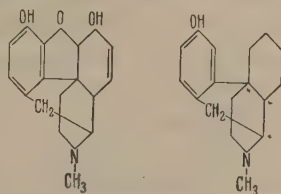


Abb. 3: Morphin
3-Oxy-N-methyl-morphinan
(Dromoran).

Resorption und Schicksal im Organismus.

Um das Schicksal der neuen Analgetica im Organismus verfolgen zu können, sind bei den geringen in Betracht kommenden Mengen genügend empfindliche und spezifische *Bestimmungsmethoden* nötig. Sehr empfindlich ist die colorimetrische Methode nach BRODIE¹², deren Prinzip darauf beruht, daß organische Basen mit sauren Farbstoffen, wie z. B. Methylorange oder Bromkresolpurpur benzollösliche Addukte bilden, so daß sich aus der in Benzol übergehenden Farbstoffkonzentration die Menge der Base bestimmen läßt. Mit dieser Methode haben LEONG WAY¹³ sowie CRONHEIM und WARE¹⁴ Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Dol. und Pol. verfolgt. Noch empfindlicher ist die Isotopenmethode mit dem Kohlenstoffisotop C¹⁴. Mit dieser Methode hat der Arbeitskreis um ELLIOTT¹⁵ das Schicksal eines an der Ketongruppe mit C¹⁴ markierten Pol. und PLOTNIKOFF¹⁶ eines am N-Methyl markierten Dol. verfolgt.

Nach diesen Untersuchungen besteht beim Pol. kein großer Unterschied in der Resorptionsgeschwindigkeit zwischen subcutaner und oraler Verabreichung, was die annähernde Wirkungsgleichheit beider Darreichungsweisen erklärt. In beiden Fällen ist Pol. bereits nach 10 min im Blut nachweisbar, und nach 1 Std zu 50% resorbiert; ein Gleichgewichtszustand wird erst nach 2 Std erreicht. Auch das Dol. wird rasch und quantitativ resorbiert.

Über die *Verteilung* des Dol. im Organismus gibt die Tab. 3 Auskunft. Die auf ihr angeführten Werte wurden von WAY¹³ mit der Methylorangemethode bestimmt. Sie lassen erkennen, daß abgesehen von der zu erwartenden Anreicherung in Niere und Leber auch die Konzentration im ZNS die Blutkonzentration wesentlich übersteigt.

Tabelle 3. *Dolantinverteilung mg/kg Frischgew.*

Nach	Blut	Hirn	Muskel	Leber	Lunge	Niere
1 Std	3	17	7	34	11	46
2 Std	3	14	5	15	20	50
3 Std	2	4	(2)	15	12	(10)

Dosis: 2 mal 50 mg/kg nach LEONG WAY¹³.

Anders ist die Verteilung des Pol. nach den Versuchen von ELLIOTT c. s.¹⁵ mit der Isotopenmethode. Die Tab. 4 zeigt, daß die Konzentration im ZNS zwar höher ist als im Blut, aber mit einer einzigen Ausnahme geringer als in der Hauptmasse der Körpersubstanz, wie dies auch vom Mo bekannt ist (HATCHER und GOLD¹⁷, FLEISCHMANN¹⁸). Im Dünndarm nimmt die Konzentration im Verlauf der Zeit zu, da Pol. reichlich durch die Galle ausgeschieden wird. Besonders auffallend ist die hohe Konzentration in den Nebennieren. Dieser Umstand zusammen mit der fehlenden

Anreicherung im ZNS führte ELLIOTT zu der Hypothese, daß der Angriffspunkt des Pol. für die analgetische Wirkung in den Nebennieren zu suchen wäre, wobei er sich auf die von IVY¹⁹ behauptete analgetische Wirkung des Adrenalins bezieht. Diese interessante Hypothese, auf die wir noch zurückkommen werden, ist wohl nicht nötig, denn die in der gesamten Hirnmasse bestimmte Konzentration sagt gar nichts aus über eine eventuelle Anreicherung an spezifischen Elementen des ZNS, an denen sehr wohl eine sehr viel höhere Konzentration herrschen kann,

Tabelle 4. Polamidonverteilung mg/kg Trockengew.

Nach	Blut	Hirn	Carcass	Leber	Niere	Lunge	NN	Dünnd.
1 Std	5	33	10	48	60	139	285	92
	6	11	17	82	101	222	95	50
2 Std	5	13	15	70	63	192	51	140
	6	6	20	72	74	191	61	95
3 Std	16	12	12	46	24	124	34	349
24 Std	0	0	0	11	2	1	0	52

10 mg/kg s. c. nach ELLIOTT¹⁵.

oder die auch auf sehr geringe Mengen eben in spezifischer Weise reagieren. Daß die Leitungsbahnen auch im ZNS für Pol. keine besondere Affinität haben dürften, kann man daraus schließen, daß es im peripheren Nerven auch mit der empfindlichen Isotopenmethode nicht aufgefunden werden konnte. Ein Unterschied in der Verteilung zwischen Pol.-gewöhnten und normalen Ratten besteht nach CHEN YU SUNG und WAY²⁰ nicht.

Die *Ausscheidung* des Dol. erfolgt nur zum geringsten Teil in unveränderter Form. WAY¹³ konnte im Durchschnitt 4,5% der gegebenen Dosis im Harn wiederfinden; PLOTNIKOFF¹⁶ fand mit der Isotopenmethode sogar nur etwa 2%. Der größte Teil wird nach Verseifung des Esters als Dol.-Säure ausgeschieden.

Beim Pol. ist der Hauptweg der Ausscheidung der Darmkanal. Nach EISENBRANDT c. s.²¹ beginnt bereits 30 min nach s. c. Injektion von radioaktivem Pol. die Ausscheidung von C¹⁴ in der Galle, wobei allerdings nach WAY²² stark basische Abbauprodukte beteiligt sind. Nach 24 Std findet ELLIOTT c. s. 58% der gesamten Radioaktivität in den Fäces und 30% im Harn, wobei natürlich ebenfalls Umwandlungsprodukte miterfaßt wurden. Als unverändertes Pol. lassen sich nach WAY²⁰ weniger als 10% charakterisieren. Nach 12 Std sind Pol. oder seine Abwandlungsprodukte in der Körpersubstanz nicht mehr nachweisbar (WAY).

Für die *Entgiftung* sowohl des Dol. wie des Pol. spielt die Leber die Hauptrolle. An teilweise hepatektomierten Ratten bleibt der Blutspiegel

des Dol. längere Zeit höher (WAY²³) und hält auch die analgetische Wirkung des Pol. länger an (BONYCASTLE²⁴) als bei normalen Ratten. Auch in vitro wird Pol. und Dol. von Leberschnitten zerstört (WAY²³, BERNHEIM²⁵). Vielleicht spielt auch die Lunge bezüglich des Schicksals der Analgetica im Organismus keine rein passive Rolle, wie man aus der relativ starken Anreicherung in diesem Organ schließen könnte (vgl. Tab. 3 u. 4). Daß das Pol. im Organismus nicht vollständig verbrannt wird, geht daraus hervor, daß von dem als Pol. injizierten C¹⁴ in der Kohlensäure der Atemluft nichts nachzuweisen ist. Beim Dol. findet teilweise Demethylierung am Stickstoff statt, da von PLOTNIKOFF¹⁶ bis zu 10% des C¹⁴, der als N-Methylgruppe in Dol. eingeführt worden war, in der Atemluft wiedergefunden wurden.

Pharmakodynamie.

Was nun die pharmakodynamischen Wirkungen der neuen Verbindungen anbetrifft, so lassen sich diese prinzipiell in 2 Gruppen unterteilen:

1. In solche Wirkungen, die für sie *spezifisch* sind und die zentrale Analgesie sowie alle mit ihr quantitativ parallel gehenden Wirkungen umfassen.

2. In alle anderen Wirkungen, die sich in mehr oder weniger großem Maß auch bei anderen Verbindungsklassen finden und keinen Zusammenhang mit der analgetischen Wirkungsstärke zeigen. Man kann sie daher als *unspezifische* Wirkungen zusammenfassen. Hierher gehören unter anderen: Die zentrale Erregung, die auch die Toxizität maßgeblich beeinflusst, und die meisten peripheren Wirkungen, wie z. B. die Wirkung auf die glatte Muskulatur und auch die Kreislaufwirkungen, soweit sie nicht zentral bedingt sind.

Es dürfte zweckmäßig sein, sich bei der Besprechung dieser unspezifischen Wirkungen möglichst kurz zu fassen, da sie weder praktisch, noch auch theoretisch Neues und Interessantes bieten.

Spasmolyse.

Eine solche unspezifische Wirkung, die mit der Analgesie in keiner Korrelation steht, ist die Lösung eines abnorm gesteigerten Tonus der glatten Muskulatur, eine Wirkung, die man als spasmolytisch zu bezeichnen pflegt. Alle von mir darauf hin untersuchten Verbindungen der Dol.- und der Pol.-Klasse, die in die Hunderte gehen, zeigen am isolierten Darm in mehr oder weniger großem Ausmaß eine solche spasmolytische Wirksamkeit, wobei das Verhältnis der einzelnen Wirkungsqualitäten gegenüber den verschiedenen Krampfgiften, — Azetylcholin, Histamin oder Bariumchlorid —, ohne irgendwelche erkennbare Gesetzmäßigkeiten wechselt. Diese spasmolytische Wirkung am isolierten Darm

wurde von allen Nachuntersuchungen für Dol., Pol. und verwandte Verbindungen bestätigt (DUGUID und HEATHCOTE²⁶, RANDALL²⁷, SCOTT und CHEN²⁸ usw.).

Die besonders beim Dol. ausgeprägte histaminolytische Wirkung wurde auch am Bronchialkrampf des Meerschweinchens sowohl mit der Methode des Histaminasthmas (SCHAUMANN²⁹, LÖW³⁰) als auch nach der Methode von KONZETT und RÖSSLER (DUTTA³¹) bestätigt.

Alle diese Wirkungen können nicht als spezifisch für die Analgetica bezeichnet werden, da sie auch zahlreichen anderen Verbindungen zukommen, die weder in der chemischen Konstitution, noch auch in ihrer zentralen Wirksamkeit zu ihnen in näherer Beziehung stehen. Daß hier kein innerer Zusammenhang mit der analgetischen Wirkung vorhanden ist, beweisen vor allem 2 Tatsachen:

1. Besitzt das Oxy-N-methyl-Morphinan (Drom.) trotz seiner ausgezeichneten analgetischen Wirksamkeit keine spasmolytischen Eigenschaften, wie RANDALL und LEHMANN³² fanden und meine Mitarbeiter GIOVANNINI und JOCHUM³³ bestätigen konnten.

2. Ist die spasmolytische Wirksamkeit der optischen Antipoden des Pol. wie zuerst THORP³⁴ feststellte und *wir*³³ ebenfalls bestätigen konnten, gleich, obwohl ihre analgetische Wirksamkeit um mehr als das Zehnfache differiert.

Peristaltik.

Während diese sogenannte spasmolytische Wirkung unspezifisch und von der analgetischen Wirksamkeit unabhängig ist, besteht jedoch eine deutliche Parallelität bezüglich peristaltikhemmender und analgetischer Wirksamkeit bei allen bisher geprüften Analgetica von morphinähnlichem Wirkungstypus, wie diesbezügliche Versuche mit meinen Mitarbeitern JOCHUM und GIOVANNINI³³ am isolierten Meerschweinchendünndarm in der Versuchsanordnung nach TRENDLENBURG ergaben. Diese Parallelität mit der analgetischen Wirksamkeit zeigte sich in unseren Versuchen nicht nur bei Verbindungen verschiedener Klassen dieser Analgetica, wie z. B. Dol., Pol. und Drom., sondern auch bei den optischen Isomeren der gleichen Verbindung, z. B. dem d- oder l-Pol. oder den optischen Isomeren des Oxymorphinans (Drom.). Während diese Isomerenpaare spasmolytisch, wie bereits erwähnt, gleich wirksam bzw. unwirksam sind, geht ihre peristaltikhemmende Wirkung nach unseren Versuchen ihrer analgetischen Wirksamkeit parallel. Dies zeigt, daß nicht nur *pharmakodynamisch* Spasmolyse und Peristaltikhemmung in ihren Mechanismen grundlegend verschieden sind, sondern daß dies auch *physiologisch* für Tonus und Pendelbewegung einerseits und Peristaltik andererseits gilt. Wir werden später bei dem Versuch, Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus der zentralen Analgesie zu deuten, hierauf noch zurückkommen.

Es wird übrigens interessant sein, auch die Antipyretica-Analgetica in ihrem Verhalten gegenüber der Peristaltik zu prüfen.

Darm in situ.

Ganz anders als am künstlich tonisierten isolierten Darm wirken unsere Analgetica am Dünndarm *in situ* des nicht narkotisierten Hundes. Nach den übereinstimmenden Versuchsergebnissen von GRUBER c. s.³⁵, SCOTT, CHEN c. s.²⁸ sowie von RANDALL und LEHMANN bewirken hier Dol., Pol. und Drom. ebenso wie dies vom Mo schon lange bekannt ist, bereits bei kleinen Dosen eine ausgesprochene Steigerung von Tonus und Motilität. Diese Wirkung ist nach den Versuchen von SCOTT, CHEN c. s. am gekreuzten Kreislauf nach HEYMANS zentralen Ursprungs, geht der analgetischen Wirksamkeit ungefähr parallel und ist durch Vagusdurchschneidung oder Atropin aufzuheben.

Auf diese im Tierversuch am Hund beobachtete und als spasmogen bezeichnete Erhöhung des Tonus der Muskulatur des oberen Dünndarms wollen verschiedene Autoren auch die *obstipierende* Wirkung des Mo und wirkungsverwandter Verbindungen zurückführen. Eine Verzögerung der Darmpassage läßt sich auch im akuten Tierversuch tatsächlich nachweisen und geht, wie die Versuche von SCOTT, CHEN c. s.²⁸ mit Mo und Pol. am Kaninchen sowie meines Mitarbeiters GIOVANNINI³⁶ mit Dol. und den optischen Isomeren des Pol. und Drom. an Ratten ergaben, der analgetischen Wirksamkeit parallel.

Ich kann mich dieser Anschauung einer rein spastischen Obstipation nicht anschließen und möchte aus folgenden Gründen auch der Peristaltikhemmung einen maßgeblichen Einfluß auf die Darmträgheit zumessen: In unseren Versuchen trat eine Hemmung der Defäkation ausschließlich in den ersten 3—6 Std nach Verabfolgung des Analgetikums ein, um dann von einem vollkommen normalen Stuhlgang gefolgt zu werden. Eine Hemmung der Dünndarmpassage als ursächliches Moment müßte sich sowohl bezüglich des Eintritts wie auch der Dauer viel protrahierter auswirken. Ferner zeigt die klinische Erfahrung, daß vor allem Dol. eine beruhigende Wirkung auf eine erhöhte Darmtätigkeit, eventuell sogar Koliken ausübt, was sich mit einer Erhöhung von Motorik und Tonus auch nicht gut vereinbaren läßt. Klinische Versuche von BATTERMAN³⁷ zeigten überdies, daß die unteren Dünndarmteile und das Colon des Menschen unter der Wirkung der Analgetica keine Anzeichen einer spasmogenen Wirkung erkennen lassen.

Kreislauf.

Von den Kreislaufwirkungen ist ein großer Teil ebenfalls als unspezifisch anzusehen und zeigt keinen Zusammenhang mit der analgetischen Wirkung.

Am isolierten Herzen haben Dol. und Pol. in Konzentrationen über 10^{-5} nach übereinstimmenden Versuchen verschiedener Autoren (DUGUID und HEATHCOTE²⁶, WAY³⁸, THORP³⁴) eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung, die gegenüber Atropin refraktär ist und daher als rein muskulär bedingt aufgefaßt wird. Nach THORP³⁴ besteht zwischen den optischen Isomeren des Pol. in dieser direkten Herzwirkung kein Unterschied; beim Mo fehlt die primäre Wirkung auf das Herz überhaupt. Es besteht also auch hier keinerlei Parallelität mit der analgetischen Wirksamkeit. Man kann diese depressive Wirkung auf die Herztätigkeit wohl mit der muskulär angreifenden spasmolytischen Wirkung am Darm in Parallele setzen, bei der auch die wirksamen Grenzkonzentrationen von gleicher Größenordnung sind.

Neben dieser unspezifischen Wirkung am entnervten Herzen verursachen alle Analgetica vom Mo-Typ am ganzen Tier in analgetisch wirksamen Dosen eine starke Bradykardie, die durch Atropin und Vagusdurchschneidung aufhebbar ist und nach den Ergebnissen von SCOTT, CHEN c. s.³⁹ am gekreuzten Hundekreislauf zentralen Ursprungs ist. Sie wäre demnach zu der Steigerung von Tonus und Motilität am Darm des Hundes in situ in Parallele zu setzen.

Toxicität.

Auch die allgemeine *Toxicität* ist — wenigstens beim Tier — in den meisten Fällen die Folge einer Summierung unspezifischer Wirkungen, so daß zwischen Analgesie und *Toxicität* im allgemeinen kein Zusammenhang besteht. Alle Verbindungen von Mo-ähnlichem Wirkungstyp haben zentral sowohl depressive als auch erregende Wirkungen. Je nach der Reaktionsweise wechselt daher *Toxicität* und Vergiftungsbild von Tierart zu Tierart, worauf in letzter Zeit FROMHERZ wieder hingewiesen hat. So sind z. B. Mäuse und Katzen vor allem für zentral erregende Wirkungen empfindlich; bei diesen Tieren tritt der Tod daher im Krampfanfall ein. Die für eine depressive Wirkung empfindlicheren Ratten oder auch Kaninchen gehen dagegen meist unter zunehmendem Stupor an Atemlähmung zugrunde. Ein gültiger Schluß von einer Tierart auf eine andere oder gar auf den Menschen ist daher nicht möglich.

Daß auch an der gleichen Tierart zwischen der analgetischen Wirksamkeit und der *Toxicität* keinerlei Zusammenhang bestehen muß, ist aus der Reihe der Mo-Abkömmlinge schon lange bekannt. Hier ist z. B. Codein an der Maus ungefähr $1\frac{1}{2}$ mal so giftig wie Mo, obwohl seine analgetische Wirksamkeit nur etwa $\frac{1}{10}$ beträgt.

Ähnliche Verhältnisse haben wir auch bei den neuen synthetischen Analgetica. Während beim Oxymorphan (Drom.) die *Toxicität* gegenüber dem Morphin etwa im gleichen Verhältnis wie die analgetische Wirkung zunimmt (FROMHERZ⁴⁰), ist bei den Verbindungen der Dol. und

Pol.-Reihe die Toxicität im Tierversuch im Vergleich zum Mo durchwegs größer als ihrer analgetischen Wirkungsstärke entspricht. Auch hier geben wieder die optischen Isomeren das beste Beispiel. Obwohl die analgetische Wirkung bei ihnen um mehr als das Zehnfache differiert, ist ihre Toxicität im Tierversuch praktisch gleich gefunden worden (Tab. 5).

Tabelle 5. *Toxische Dosen mg/kg* (nach versch. Autoren).

	Mo	Dromor.	Polam.	Dolant.	Cliradon
Maus s. c.	300—500	153	34—48	150—200	60
i. v.	225—230	40—45	17—24	40—60	18
Ratte s. c.	230—600	125—135	12—100	90 (i. p.)	—
Kanin s. c.	—	—	—	200	150
i. v.	135	19—22	—	20—30	50
Katze s. c.	40—80	—	—	—	10
Analgesie (Mo = 1)	1	3	2	$\frac{1}{7}$	2
Tox. (Maus)					
(Mo = 1)	1	2—3	10	2—3	5—10

Für die therapeutische Anwendung am Menschen spielen diese am Tier gefundenen Toxicitätsverhältnisse keine Rolle, da beim Menschen zum Unterschied vom Tier die Toxicität von der atemlähmenden Wirkung beherrscht wird, die der analgetischen Wirkung ungefähr parallel verläuft. Man könnte im Gegenteil annehmen, daß Verbindungen, die am Tier infolge ihrer stärkeren zentralen Erregungswirkung toxischer sind, eben aus diesem Grund beim Menschen weniger leicht zu einer tödlichen Atemlähmung führen und daher weniger toxisch sein könnten. Es hat daher keinen Sinn, hier aus Tierversuchen etwa einen therapeutischen Index berechnen zu wollen. Eine tödliche Dosis für den Menschen läßt sich für keine der neuen Verbindungen bisher auch nur annäherungsweise angeben.

Die chronische Toxicität der neuen Analgetica ist gering. In diesbezüglichen Versuchen von SCOTT, CHEN c. s.²⁸ sowie von FINNEGAN c. s.⁴¹, in denen Ratten während 4—15 Wochen 0,5% bzw. 1% Pol. bzw. Dol. dem Futter beigemischt bekamen, ließen sich keine Organschäden nachweisen. Auch in den Versuchen am Menschen von HIMMELSBACH⁴² sowie ISBELL⁴³, in denen zum Studium von Gewöhnung und Abstinenzerscheinungen freiwillige Versuchspersonen bis zu 6 Monate Dosen erhielten, welche die maximalen therapeutisch üblichen um ein Vielfaches überstiegen, konnten trotz genauer Überwachung keine organischen Schädigungen beobachtet werden.

Lokalanästhesie.

Eine Zwischenstellung zwischen spezifischer und unspezifischer Wirkung könnte die lokalanästhetische Wirksamkeit der zentralen Analgetica

einnehmen. Sie kann schon deshalb einige Aufmerksamkeit beanspruchen, weil sich hier einige Beziehungen zur zentralen Analgesie finden könnten.

An sich ist es nicht weiter überraschend, daß manche der neuen Analgetica, wie Dol. oder Pol. nach den Untersuchungen von WAY⁴⁴, THORP⁴⁵ sowie DUTTA⁴⁶ auch die periphere Nervenleitung unterbrechen können, da lokalanästhetische Eigenschaften unter basischen Estern, Ketonen und Amiden weit verbreitet sind. Für die praktische Anwendung haben sie bei den Analgeticis weiter keine Bedeutung.

Man kann die lokalanästhetische Wirksamkeit insofern als unspezifisch bezeichnen, als im allgemeinen keine Parallelität zwischen lokalanästhetischer und analgetischer Wirksamkeit besteht. So sind z. B. Dol. und Pol. lokalanästhetisch ungefähr gleich wirksam, während als Analgetikum das Pol. rund 10mal wirksamer ist. Das Drom. ist als Lokalanästhetikum ebenso wie das Mo fast unwirksam, während es in seiner analgetischen Wirksamkeit dem Pol. mindestens gleichkommt.

Dagegen ist bemerkenswerterweise von den optischen Isomeren des Pol. nach THORP³⁴ die l-Verbindung rund 6mal stärker lokalanästhetisch wirksam als die d-Verbindung, was von ihrem analgetischen Wirkungsverhältnis nicht mehr allzu weit entfernt ist. In dieser Beziehung könnte man die lokalanästhetische Wirkung daher auch unter die spezifischen Wirkungen einreihen.

Wegen der eventuell theoretischen Bedeutung dieses Befundes habe ich ihn mit meinen Mitarbeitern GIOVANNINI und SCHINDLER⁴⁷ an den Isomeren des Pol. und verwandter Verbindungen nachgeprüft. Es zeigte sich in diesen noch nicht abgeschlossenen Versuchen zunächst überraschenderweise, daß bei Verwendung ungepuffeter, also schwach saurer Lösungen der Chlorhydrate mit einer p_H von 5,3—5,6 weder an der Kaninchencornea noch am Froschischiadicus, wo also keine Abpufferung durch die Gewebssäfte erfolgt, ein merklicher Unterschied zwischen den beiden Isomeren bestand. Dagegen trat bei Verwendung von Lösungen, die auf p_H 7,3 gepuffert waren, am Froschischiadicus eine Differenzierung zwischen den beiden Isomeren auf, die an der Hautquaddel im Selbstversuch auch mit ungepufferten Lösungen zu beobachten war. Allerdings betrug die Differenz zwischen den beiden Isomeren in unseren Versuchen nur etwa das Dreifache. Der Unterschied gegenüber den Versuchen von THORP, der die Methode von BÜLBRING und WAIDA⁴⁸ an der Meerschweinchenquaddel verwendete, kann wohl darauf beruhen, daß wir die wirksamen Grenzkonzentrationen verglichen, während bei der von THORP verwendeten Methode auch die Dauer der Anästhesie mit zur Beurteilung herangezogen wird.

Zur Erklärung dieser eigentümlichen Beobachtung könnte man annehmen, daß sich hier zwei verschiedene Wirkungsmechanismen über-

lagern: Eine für beide Isomere gleiche unspezifische Wirkung in schwach saurer Lösung, die etwa der anästhetischen Wirkung von lokal reizenden Verbindungen im Sinne von FLECKENSTEIN⁴⁹ vergleichbar wäre, und eine spezifische, bei den beiden optischen Isomeren differente Wirkung der freien undissoziierten Basen, die erst bei alkalischer Abpufferung in Erscheinung tritt. Wenn man sich diese Annahme graphisch aufzeichnet, so sieht man ohne weiteres, daß die bei alkalischer Reaktion in Erscheinung tretende, nun als spezifisch zu bezeichnende Wirksamkeit der beiden Isomeren wie die analgetische Wirksamkeit ein Verhältnis von 1 : 10 bis 20 zeigen kann, während sich unter Berücksichtigung der für beide Isomeren gleichen unspezifischen Wirkung ein Verhältnis der Summen beider Wirkungen von 1 : 2—3 ergibt (Abb. 4).

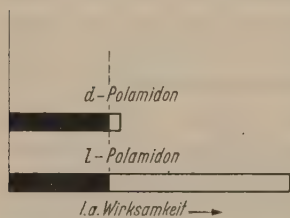


Abb. 4. „unspezifische“ ■ u. „spezifische“ □ l.a. Wirkung der Isomeren.

Durch diese der analgetischen Wirkung gleichsinnig verlaufende lokalanästhetische Wirksamkeit der optischen Isomeren könnte man in Versuchung kommen, von der Lokalanästhesie zur zentralen Analgesie eine Brücke zu schlagen. Die Lokalanästhetica haben bekanntlich ihren Angriffspunkt in den RANVIERSchen Schnürringen. Diese sind in den sensiblen Fasern, wie man bei der saltatorischen Fortleitung des Nervenreizes annehmen könnte, wahrscheinlich auch nichts

anderes als *periphere intraneurale* synaptische Verstärkerstationen der langen Leitungsbahnen. Sie könnten so in Parallele gesetzt werden zu den *interneurale zentralen* Synapsen der Schmerzbahn, die wohl, wie wir sehen werden, die Wirkungsorte der Analgetica sein dürften.

Damit wären Lokalanästhesie und Zentralanalgesie nur zwei Spezialfälle eines allgemeinen Wirkungsprinzipes.

Daß Morphin auch in alkalisch gepufferter Lösung keine lokalanästhetische Wirksamkeit besitzt, ist wohl auf die sehr geringe Lipidlöslichkeit der freien Base zurückzuführen. Bei den typischen spezifischen Lokalanästhetica ist die Wirksamkeit ja in hohem Maße eine Funktion der Lipidlöslichkeit der freien undissoziierten Basen.

Analgesie.

Die Hauptfrage der analgetischen Wirkung der neuen Verbindungen stellt uns gleichzeitig vor das Problem, was eigentlich der *Schmerz* ist. Ursprünglich war der Schmerz sicher nichts anderes als eine einfache Sinnesempfindung wie Licht oder Schall und hatte den Zweck, den Organismus vor schädlichen Einwirkungen der Umwelt zu warnen. Daß der Schmerz eine von den übrigen Tastempfindungen gesonderte Sinnesempfindung ist, ergibt sich besonders eindrucksvoll aus dem kürzlich von

NISSLER und PARNITZKE⁵⁰ beschriebenen Fall des vollkommenen Fehlens der Schmerzempfindung bei einem 9jährigen Kinde, bei dem alle anderen Hautsinnesqualitäten voll erhalten waren. Dieser Fall scheint die alte Streitfrage im Sinne der v. FREYSchen Auffassung zu entscheiden.

Eine solche einfache Sinnesempfindung, die rein reflektorisch entsprechende, zum großen Teil unbewußte Abwehrmaßnahmen als sogenannte Schmerzreaktion auslöst, ist die Schmerzempfindung beim Tier. Beim Menschen wird durch Transformierung in der Großhirnrinde die Schmerzempfindung zum Schmerzgefühl, zum Schmerzerlebnis erhoben. Hierin liegt der große Unterschied zwischen Mensch und Tier, der die experimentelle Forschung auf diesem Gebiete sehr erschwert. Wir können am Tier nur die mehr oder weniger unbewußte Schmerzreaktion prüfen, dagegen nicht das Schmerzerlebnis, das den Schmerz beim Menschen, wie HOCH⁵¹ so treffend sagt, von einem warnenden Freund zu einem oft sinnlos quälenden Feind gemacht hat. In dieser schwierigen Lage kommt uns der glückliche Umstand zu Hilfe, daß — wenigstens bei den hier zu besprechenden Analgetica — die Fähigkeit zur Aufhebung der Schmerzreaktion des Tieres nach den bisherigen klinischen Erfahrungen mit der Fähigkeit zur Unterdrückung des Schmerzerlebnisses beim Menschen parallel geht, allerdings auf ganz verschiedenen Ebenen der Schmerzbahn und daher auch mit außerordentlich verschiedenen Dosen. In grober Annäherung kann man sagen, daß man am Tier zur Unterdrückung der objektiv prüfbaren Schmerzreaktion etwa die gleiche Dosis pro Kilogramm braucht, wie sie für den ganzen erwachsenen Menschen zur Dämpfung des Schmerzgefühls nötig ist.

Die von verschiedenen Autoren gefundenen analgetischen Wirkungsstärken der wichtigsten Verbindungen aller drei Klassen stimmen untereinander recht gut überein, obwohl sie mit verschiedenen Methoden und an

Tabelle 6. *Analgesie* (durchschn. Wirkungsverhältnis).

Morphin	1
Dolantin (Pethidine usw.)	$\frac{1}{7}$
dl-Polamidon (Methadon usw.)	$1\frac{1}{2}$
Höchst 10.600 (Heptalgin) (Morpholino-Polamidon)	2
Höchst 10.720 (Cliradon) 1-Methyl-4-(m-oxyphenyl)-piperidinpropanon	2
Dromoran dl-3-oxy-N-methylmorphinan	3

verschiedenen Tierarten erhoben wurden. Die Tab. 6 gibt die durchschnittlich gefundenen Werte wieder. Diese experimentell gefundenen Wirkungsverhältnisse entsprechen auch weitgehend der klinischen Erfahrung.

Wichtig und besonders vom theoretischen Standpunkt aus interessant ist, daß in allen bisher geprüften Fällen bei optisch aktiven Verbindungen die analgetische Wirksamkeit an das linksdrehende Isomere geknüpft ist, während die Rechtsform um ein Vielfaches weniger wirksam ist, so daß die zur Erzielung einer Analgesie notwendige Dosierung nahe an die toxische Grenze fällt. Daß diese Differenzierung nicht für alle Wirkungen gilt und sie daher in spezifische und unspezifische einteilen läßt, wurde bereits erwähnt.

Atmung.

Wie für die halbsynthetischen Mo-Derivate schon lange bekannt, besteht auch bei den neuen synthetischen Verbindungen ein enger Zusammenhang zwischen analgetischer Wirksamkeit und dämpfender Wirkung auf die Atmung. Dieser Parallelismus gilt allerdings nur für kleine bis mittlere Dosen; bei höheren Dosen kann die Hemmung der Atmung von der dann durchbrechenden zentralen Erregungswirkung aufgehoben oder sogar ins Gegenteil verkehrt werden. Dies ist bei dem relativ schwach analgetisch und daher auch schwach atemlähmend wirkenden Dol. besonders deutlich ausgeprägt.

Auch in anderer Beziehung besteht ein Parallelismus mit der analgetischen Wirkung: Bei der Analgesie können wir unterscheiden zwischen der durch kleine Dosen erzielten Aufhebung des *subjektiven* Schmerzerlebnisses am Menschen und der Unterbrechung der *unbewußten* Schmerzreaktion beim Tier, die erst durch eine um ein Vielfaches höhere Dosierung erfolgt. Etwas Ähnliches haben wir auch bei der Atmung. Bereits recht kleine Dosen verhindern am Menschen die Transformation des Kohlensäurereizes zur subjektiv empfundenen Dyspnoe (D. REMY und H. WOLSKY⁵²), während viel höhere Dosen nötig sind, um die unbewußte, autonome Regulation der Atmung durch den Kohlensäurereiz aufzuheben, also zu Atemlähmung zu führen. Bei der Atmung wird wie bei der Schmerzempfindung durch kleine Dosen am Menschen eine Transformierung des afferenten Reizes zum Erlebnis, zum Gefühl verhindert, während bei großen Dosen auch die unbewußte reflektorische Umschaltung des afferenten Reizes auf zentrifugale motorische und vegetative Bahnen, das ist die Schmerzreaktion am Tier, verhindert wird.

Dies hat für die Anwendung der Analgetica am Menschen seine Licht- und Schattenseiten. Einerseits kann die Beseitigung einer quälenden Dyspnoe eine sogar therapeutisch wichtige Wohltat bedeuten, andererseits besteht durch den Wegfall dieses zu maximaler Anstrengung der Atmung treibenden Angstgefühls die Gefahr des unbemerkten Hineingleitens in eine gefährliche Acidose und Anoxämie, was dann sekundär zu einer Atemlähmung führen kann.

Ungefähr parallel mit der analgetischen und die Atmung dämpfenden Wirkung geht auch die dämpfende Wirkung auf den Hustenreiz, der ja auch eine Kombination von subjektiver Empfindung und unwillkürlichem Reflex ist.

Andere zentrale Wirkungen.

Eine weitere spezifische Wirkung zentralen Ursprungs ist der Einfluß auf den Tonus des *vegetativen Nervensystems*, der nicht bei allen Tierarten gleich ist. Beim Hund bewirken Mo, Pol. und Drom. eine ausgesprochene allgemeine Steigerung des Vagustonus, auf den die bereits erwähnte Erhöhung der Darmmotilität, die Bradykardie, Speichelfluß usw. zurückzuführen sind. Bei Katzen überwiegt dagegen eine ergotrope Wirkung: Pupillenerweiterung, Haarsträuben, die ängstliche Abwehrstellung usw.

Eine zentrale Erregung besonderer Art ist das STRAUB-HERMANNSCHE Schwanzphänomen bei Mäusen. Es ist nach LEIMDORFER⁵³ bei Mo-ähnlich wirkenden Verbindungen zentralen Ursprungs, da es nach thorakaler Rückenmarksdurchschneidung zum Unterschied von der ähnlichen Strychninreaktion ausbleibt.

Eine zentrale Erregung tritt bei toxischen Dosen von Dol. auch beim Menschen in den Vordergrund. ANDREWS⁵⁴ beobachtete bei seinen Versuchen an Süchtigen bei der hohen Dosierung von über 3 g pro die Nervosität, Desorientiertheit, Tremor und Zuckungen der Extremitäten und in einzelnen Fällen epileptiforme Anfälle mit Zungenbiß, plötzlichem Bewußtseinsverlust und einem dem epileptischen Anfall entsprechenden EEG, wie es von LEIMDORFER⁵³ beim Tier auch nach hohen Gaben von Mo oder Pol. erhalten wurde. Für den corticalen Ursprung der motorischen Erregung spricht, daß sie, wie das Mäuseschwanzphänomen, durch hohe Rückenmarksdurchschneidung aufgehoben wird. Die eigentümliche motorische Ruhelosigkeit, die bei manchen Tierarten schon nach nicht toxischen Gaben der Analgetica auftritt, hat nach WIKLER⁵⁵ ihren Angriffspunkt wahrscheinlich im Mittelhirn.

Die durch Pol. und Drom. wie durch Mo ausgelöste Hyperglykämie (KIMURA und DE BOER⁵⁶) ist ebenfalls zentralen Ursprungs, da sie nach BODO⁵⁷ am Spinaltier ausbleibt. Auch hier ist nach eigenen Versuchen das l-Isomere der wirksame Anteil (Tab. 7).

Tabelle 7. Blutzucker mg% (Kaninchen 3 mg/kg).

		Stunden		
		0	1	2
l-Pol.	i. v.	69	262	288
	s. c.	69	185	173
d-Pol.	i. v.	104	81	93
	s. c.	85	81	81

Ebenfalls zentralen Ursprungs ist wohl auch die temperatursenkende Wirkung, die von den isomeren Paaren nur die l-Verbindung besitzt (THORP³⁴) und daher als spezifisch anzusehen ist. Sie tritt am Kaninchen bereits bei analgetisch wirksamen Dosen in geringem Maße auf und kann, nach meiner Erfahrung, z. B. bei dem Morpholino-Homologen des Pol. (Hö. 10600, Heptalgin) bei hoher Dosierung zu einem Temperaturabfall um bis zu 10° führen, ohne daß die Tiere deshalb eingehen müssen.

Eine Folge der analgetischen Wirkung dürfte wohl auch die Hemmung entzündlicher Reaktionen sein, wie z. B. gegenüber der Senfölschemosis oder dem UV-Erythem. Diese geht nämlich, wie Versuche meines Mitarbeiters GIOVANNINI⁵⁸ zeigten, sowohl bei verschiedenen Verbindungen der Analgeticareihe, wie auch bei den optischen Isomeren der gleichen Verbindung ihrer analgetischen Wirksamkeit parallel. Der zentrale Angriffspunkt wird dadurch wahrscheinlich gemacht, daß nur der Eintritt der Entzündung verzögert, eine bereits bestehende aber nicht aufgehoben wird, und daß diese zentral antiphlogistische Wirkung auch Morphin und Drom. besitzen, die weder histaminolytisch noch peripher lokalanästhetisch wirken.

Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus.

Ein Problem, über das sich heute noch nichts Endgültiges sagen läßt, ist die Frage nach Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus der Analgetica.

Nach EBBECKE⁵⁹ „hat der Schmerz auch in seinem subjektiven Anteil die Eigentümlichkeiten, die als Reflexgesetzmäßigkeiten aus den Untersuchungen am Spinaltier bekannt sind“. Wenn also die Schmerzreaktion am Tier und das Schmerzerlebnis am Menschen durch die Analgetica unterdrückt werden, so muß dieser Reflexbogen an irgendeiner Stelle unterbrochen werden. Dies dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit in den afferenten Synapsen der Fall sein, die ja als Schalt- und Verstärkerstationen von den Hinterhörnern des Rückenmarks bis hinauf zur Hirnrinde in die Schmerzbahn eingeschaltet sind.

Zum Studium eines solchen Reflexmechanismus ist der auf die Analgetica ähnlich reagierende und daher wohl auch ähnlich funktionierende Peristaltikreflex des Darmes vielleicht ein einfacheres und leichter durchschaubares Modell. Auch hier haben wir einen afferenten Reiz in Form des Dehnungsreizes, der über Zwischenneurone als leicht zu registrierende Reaktion die peristaltische Welle auslöst.

Während der Einfluß der Analgetica auf Tonus und Motorik der Pendelbewegungen des Darmes mit ihrer analgetischen Wirksamkeit in keinerlei Zusammenhang steht, geht die peristaltikhemmende Wirkung, wie bereits erwähnt, mit der analgetischen Wirksamkeit parallel.

Für die Berechtigung, Peristaltikhemmung und Analgesie in ihrem Wirkungsmechanismus in Parallele zu setzen, sprechen auch die zur

Erzielung einer Wirkung nötigen Dosen. Bei der Peristaltikhemmung am isolierten Darm liegt die wirksame Grenzkonzentration zwischen 1 : 100 bis 1000 Millionen in der Badflüssigkeit und bei den analgetisch wirksamen Dosen liegt die Konzentration in den Körpersäften ebenfalls bei millionenfacher Verdünnung, wie sich aus den Bestimmungen der Verteilung im Organismus von WAY sowie ELLIOT ergibt.

Daß der Angriffspunkt für die Peristaltikhemmung nicht peripher beim Übergang der efferenten Reflexbahn zum Erfolgsorgan liegt, geht aus dem Unterschied der Wirkungsweise zwischen Atropin und der Analgetica hervor. Beim peripher angreifenden Atropin ist die peristaltikhemmende Konzentration von der gleichen Größenordnung wie diejenige, welche die direkte Acetylcholinwirkung aufhebt. Die Analgetica dagegen sind gegen Acetylcholin teils vollkommen unwirksam, wie Mo oder Drom., teils werden Konzentrationen benötigt, die bis zu 1000mal höher sind als die zur Peristaltikhemmung nötigen.

Eine Unterbrechung der afferenten *Leitungsbahn* kommt ebenfalls nicht in Frage, da die Analgetica zwar eine gewisse lokalanästhetische Wirkung besitzen können, aber nicht müssen und in dieser Beziehung weder mit der peristaltikhemmenden, noch mit der analgetischen Wirksamkeit eine Parallelität besteht. Auch die von Dehnungsrezeptoren der Lunge gereizten *zentripetalen* Vagusfasern werden durch atmungshemmende Dosen der Analgetica (Cliradon) nicht ausgeschaltet (GROSS und MEIER, BEIN⁶⁰).

Der Angriffspunkt für die Peristaltikhemmung durch die Analgetica dürfte daher in den Schaltstellen — wahrscheinlich des AUERBACHSchen Plexus — zu suchen sein, in denen der afferente Dehnungsreiz die zur Peristaltik führende Reaktion auslöst.

In Analogie dazu wird man auch für die analgetische Wirkung den Angriffspunkt in entsprechende Schaltstellen der Schmerzbahn verlegen können. Unter dem Einfluß der Analgetica wird der ungehemmt von den peripheren Rezeptoren kommende Schmerzreiz nicht mehr oder nur abgeschwächt auf die efferenten Bahnen fortgeleitet, die einerseits weiter zentralwärts ziehend das Schmerzgefühl vermitteln, andererseits zurück zur Peripherie laufend die unbewußte Schmerzreaktion auslösen.

Daß die Schmerzreaktion nicht nur beim bekannten TÜRKschen Reflexfrosch, sondern auch beim höheren Tier in ihrer primitivsten Form ein einfacher Rückenmarksreflex ist, konnte von einer Reihe von Autoren (BODO c. s.⁶¹, LUCKHARDT und JOHNSON^{61a}, WIKLER⁶² sowie IRWIN c. s.⁶³) an Spinaltieren nachgewiesen werden. So läßt sich z. B. die Reaktion des Rattenschwanzes („tail flick“) auf thermische Reize an Spinalratten wie an normalen Tieren auslösen und auch durch Mo oder Pol. unterdrücken, wozu allerdings eine etwa 3mal höhere Dosierung als an normalen Ratten nötig ist. Von besonderem Interesse ist, daß nach WIKLER

an der Hinterextremität des Spinalhundes die *multineuronalen* Reflexe, wie z. B. der gekreuzte Extensorreflex, durch Mo oder Pol. unterdrückt werden, die *bineuralen* Reflexe, wie z. B. der gleichseitige Extensorreflex aber unbeeinflusst bleiben oder eventuell sogar gesteigert werden. WIKLER legt daher den Angriffspunkt der Analgetica in eine inter-neuronale Bahn.

Aber auch die kurzen Reflexbahnen werden schließlich durch eine weitere Dosiserhöhung unterbrochen, wie dies bereits früher beim Mo BODO c. s. sowie LUCKHARDT und JOHNSON^{61a} beobachtet haben. Es könnte das darauf hindeuten, daß die zentralwärts zunehmende Wirksamkeit der Analgetica eine Funktion der Zahl der Zwischenneurone bzw. Synapsen im Sinne einer Summation der Wirkungen auf die einzelnen Zwischenstationen sein könnte, was an sich vollkommen verständlich wäre. Daß nicht allein die Lokalisation bzw. das entwicklungsgeschichtliche Alter des fraglichen Angriffspunktes für seine Empfindlichkeit maßgeblich ist, dafür spricht, daß die intensiven, durch einen im Thalamus gelegenen Prozeß ausgelösten Schmerzen nach O. FOERSTER⁶⁴ durch therapeutische Dosen der wirksamsten Analgetica kaum beeinflussbar sind. Hier ist eben bestenfalls nur mehr ein einziges Zwischenneuron vorhanden. Die gleiche Ursache könnte man nach meiner Ansicht auch für die geringere Empfindlichkeit der Regulation der Atmung, des „Atem-zentrums“, annehmen. Andererseits ergibt sich aus dieser Vorstellung auch die große Empfindlichkeit des Peristaltikreflexes am Darm, dessen geordneter Ablauf durch eine ganze Kette von Zwischenneuronen vermittelt wird.

Die Endstation der Schmerzbahn dürfte beim Tier in der Gegend der hinteren Zentralwindung liegen, beim Menschen tritt hierzu noch das vordere Stirnhirn, in dem der Schmerzreiz schließlich zu dem nur dem Menschen zukommenden Schmerzerlebnis verarbeitet wird. Die Zentralwindung ist dabei für den Menschen eine Neben- oder Vorortstation, in der der Schmerzreiz wohl noch wahrgenommen und durch bewußte Handlungen beantwortet, aber noch nicht als Gefühl registriert wird.

Daß beim Menschen die Wirkung klinischer Dosen nach meiner Ansicht in einer Hemmung der Fortleitung zum vorderen Stirnhirn und damit in einer Aufhebung der Umformung zum quälenden subjektiven Erlebnis besteht, ergibt die Ähnlichkeit der Schmerzbefreiung der hier zu besprechenden Analgetica mit der analogen Wirkung der chirurgischen Unterbrechung der zum Stirnhirn führenden Bahnen, der frontalen Lobotomie oder Leukotomie. In beiden Fällen empfinden die Patienten den Schmerz noch, sie können ihn noch lokalisieren, „aber sie leiden nicht mehr unter ihm“ (EBBECKE).

Auch die bei Süchtigen auftretenden psychischen Defekte sind ja den bei der Leukotomie auftretenden recht ähnlich. So wird nach EBBECKE⁶⁵

durch die Leukotomie das Gefühl für ethische Werte, der Sinn für das Wesentliche, Verantwortungsgefühl, Ehrgeiz usw. beeinträchtigt, eine Veränderung der Persönlichkeit, die auch Süchtige zu asozialen Elementen machen *kann*, aber ebensowenig wie die Leukotomie machen *muß*. Schließlich ist besonders kennzeichnend, daß Süchtige nach frontaler Lobotomie kein Verlangen mehr nach ihrem Suchtgift zeigen und die subjektiven Abstinenzerscheinungen gemildert werden (WIKLER⁶⁶).

Man könnte also die zentrale Wirkung des Morphins und der synthetischen Analgetica beim Menschen als eine „*pharmakodynamische Leukotomie*“ bezeichnen.

Man könnte so zwar mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf afferente Synapsen als die Angriffspunkte der Analgetica schließen, ein Beweis dieser Annahme oder eine genaue Lokalisation ist aber vorläufig noch nicht gelungen. Hierfür wären vielleicht 2 Wege denkbar: 1. Ein histochemischer Nachweis einer spezifischen Anreicherung in bestimmten Ganglienzellen. Dies könnte durch Kupplung von Analgetica mit einer phenolischen Hydroxylgruppe mit Azokomponenten möglich sein. 2. Könnte man versuchen, durch chronische hohe Dosierung eine morphologisch nachweisbare Veränderung der maßgeblichen Substrate zu erreichen.

Diesen Weg hat vor ungefähr 10 Jahren GAGEL⁶⁷ beschritten. Er fand nach wochenlanger Darreichung eben noch tolerierter Dosen von m-Oxydolantin an Kaninchen degenerative Veränderungen in den großen Ganglienzellen im Bereich der Substantia reticularis, vor allem des Nucleus motorius und gigantocellularis. Ich zögerte damals, aus diesem Befund einen Schluß auf die Angriffspunkte der Analgetica zu ziehen, da ich bei der augenfälligen Schädigung dieser Ganglienzellen eine Daueranalgesie oder zumindest eine Steigerung der Empfindlichkeit erwartet hätte, falls sie für die Schmerzbahn eine Bedeutung haben. Dies war aber nicht nachzuweisen. Nach großen Dosen pflegte ja im Gegenteil eher eine Toleranz einzutreten. Heute möchte ich diese Ansicht revidieren. Eine sichtbare motorische Abwehrreaktion bei nociceptiven Reizen tritt ja auch bei Spinaltieren noch auf, also wenn die höheren zentralen Bahnen *chirurgisch* abgeschaltet sind. Auch die verminderte Empfindlichkeit für die analgetische Wirkung ist bei Ausschaltung der höheren Zentren, wie erwähnt, charakteristisch. Somit fallen meine damaligen Bedenken weg und man mußte diesen schönen Befunden doch vielleicht einige Beweiskraft zubilligen.

Was den *Wirkungsmechanismus* anbetrifft, so bestehen heute kaum noch Zweifel, daß bei der Reizübertragung in den Synapsen fermentgesteuerte chemische Prozesse beteiligt sind. Daß bei der Analgesie zum Unterschied von Narkose und Lokalanästhesie nicht vorwiegend physikalisch-chemische Kräfte, wie z. B. adsorptive Verdrängung, Permeabilitätsänderung an Grenzflächen, Polarisierung und Depolarisation usw.

für die Wirkung bestimmend sind, könnte man aus folgendem schließen: Bei den Analgeticis besteht keine Parallelität zwischen Lipoidkoeffizient und Wirksamkeit, wie sie bei den indifferenten Narkoticis und bis zu einem gewissen Grad auch bezüglich der freien undissoziierten Basen der Lokalanästhetika besteht. Mein Mitarbeiter F. SCMITT⁶⁸ hat für drei Analgetica der Dol.-Reihe die Lipoidkoeffizienten bei p_H 7,3 bestimmt. Wie aus der Tab. 8 zu ersehen ist, verlaufen zwar Größe der Lipoid-

Tabelle 8. Verteilungskoeff. Öl/Wasser p_H 7,3

	Ö/W	Verhältniszahlen	
		Ö/W	Analgesie
p-oxy Dol. (Hö. 9366) .	0,3	1	1
m-oxy Dol. (Hö. 10446) .	0,43	1,4	7,5
Cliradon (Hö. 10720) .	0,79	2,6	50

koeffizienten und analgetische Wirksamkeit in gleicher Richtung, eine quantitative Beziehung ist aber keineswegs vorhanden. Gegen rein physikalisch-chemische Kräfte sprechen wohl auch die großen Wirkungsunterschiede zwischen den optischen Isomeren der gleichen Verbindung.

Tabelle 9. Hemmung von Fermentwirkungen.

	Mo	Pol.	Dol.	Autor
Hexokinase Hirn, Muskel	0	+	0	GREIG ⁶⁹
Glukose-Oxyd. Hirn	0 1:300	+	+	ELLIOT ⁷⁰
Brenztrbsre.-Oxyd.	+	+	+	GREIG ⁶⁹
Bernsteinsre. „	0	+	0	GREIG ⁶⁹
Cytochrom C-Red.	+	+	+	WATTS ⁷¹
	1:200	1:450	1:200	
p-Phenylendiamin-Ox.	+	+	+	WATTS
Cholinesterase	+	+	0	RANDALL s. c. ⁷²
	1:100	1:600	1:100	
„	+	+	+	BRINDLEY ⁷³
„	+			BERNHEIM ⁷⁴
	1:30000			

Infolge der Wahrscheinlichkeit, daß die Unterbrechung der Schmerzleitung mit der Hemmung eines fermentativen Prozesses ursächlich verknüpft ist, wurden die Analgetica auf eine fermenthemmende Wirkung wiederholt geprüft. In den bisher untersuchten Fällen ist eine solche auch meist nachweisbar. Die Tab. 9 gibt eine Übersicht über die hier vorliegenden Untersuchungen⁶⁹⁻⁷⁴. Es zeigt sich, daß auch hier keine strenge

Parallelität mit der analgetischen Wirksamkeit vorhanden ist und daß die nötigen Konzentrationen so hoch sind, daß von einer spezifischen Wirkung kaum gesprochen werden kann.

Das gilt auch für die Wirkung auf die Cholinesterasen, die bei theoretischen Erörterungen über die Nervenleitung immer noch eine gewisse Rolle spielen, obwohl ihre allgemeine Bedeutung in dieser Hinsicht heute mit Recht sehr in den Hintergrund getreten ist. Hier wirken zwar alle bisher geprüften Analgetica hemmend, aber die nötigen Konzentrationen sind im Vergleich zu den bekannten spezifischen Anticholinesterase-Stoffen und zu den für die Unterbrechung der Schmerzleitung nötigen Konzentrationen der Analgetica so hoch, daß ein derartiger Mechanismus äußerst unwahrscheinlich ist. Auch spricht gegen einen derartigen Mechanismus, wie überhaupt gegen eine spezifische Funktion der Cholinesterasen bei der Leitung in sensiblen Nerven, daß gerade die wirksamsten Anticholinesterase-Stoffe weder eine analgetische, noch eine lokalanästhetische Wirksamkeit besitzen.

Gegen eine Spezifität solcher Fermenthemmungen, soweit sie bisher untersucht sind, spricht auch, daß zwischen den optischen Isomeren kein Unterschied in ihrer Wirksamkeit besteht, wie THORP³⁴ an der Atmung des Rattenhirns und mein Mitarbeiter WOLFGANG SCHAUMANN⁷⁵ an der Hefegärung zeigen konnte.

Bei der Hefegärung findet sich auch eine starke pH-Abhängigkeit der Wirkung, so daß auch hier wieder nur die Konzentration der freien undissoziierten Base maßgeblich sein dürfte. Die Hemmung der Glykolyse ist der Konzentration der Analgetica ungefähr proportional, wie dies FLECKENSTEIN⁴⁹ auch für die analoge Wirkung von Schmerzstoffen fand.

Alle diese Untersuchungen, so interessant sie sein mögen, können über den Mechanismus von Schmerzleitung und Analgesie vorläufig keine Erklärung bringen. Man weiß heute noch nicht, welche chemischen Stoffe bei der Leitung afferenter Reize eine Rolle spielen. Acetylcholin ist es sicher nicht oder zumindest nicht allein wie FELDBERG⁷⁶ in seinem bedeutsamen vorjährigen Referat ausgeführt hat. Ob dem *Histamin* die ihm von ROSENTHAL und MINARD⁷⁷ zugeordnete Mittlerrolle beim Schmerzreiz und nach KWIATKOWSKI⁷⁸ auch für die Schmerzleitung zukommt, man also von histaminergischen Fasern sprechen kann, ist noch nicht bewiesen. Manches spricht für diese Auffassung, so der relativ hohe Histamingehalt sensorischer Nerven, die Zunahme nach Reizung der Hinterwurzeln und die schmerzauslösende Wirkung geringster Konzentrationen von Histamin, dessen chemische Konstitution keinerlei Anhaltspunkte für eine unspezifische Reizwirkung solchen Ausmaßes gibt. Bedeutsam könnte in diesem Zusammenhang auch die erwähnte analgetische Wirkung des Adrenalins sein, des stärksten Histaminolytikums, das wir kennen.

Mit einigen Worten ist daher noch auf die erwähnte Hypothese von ELLIOT einzugehen, nach der die analgetische Wirkung eine sekundäre Folge einer Adrenalinausschüttung sein soll. Einige Tatsachen scheinen für diese Hypothese zu sprechen. Daß morphinähnlich wirkende Analgetika eine Adrenalinausschüttung bewirken, ist wiederholt nachgewiesen worden (BODO c. s.⁷⁹). Ferner führt von den optischen Isomeren nur das auch analgetisch wirksame 1-Pol. zu einer auf eine Adrenalinausschüttung hinweisenden Blutzuckersteigerung, das analgetisch unwirksame d-Isomere dagegen nicht. Weiters ist die analgetische Wirkung des Mo nach HARRIS und FRIEND⁸⁰ sowie GROSS c. s.⁸¹ an adrenaletomierten Tieren deutlich geringer und schließlich sieht ZAUDER⁸² eine Stütze für die ELLIOTSche Ansicht darin, daß Ergotoxin, allerdings in der enormen Dosierung von 60 mg pro kg die analgetische Wirkung des Mo um 70% abschwächt.

Auch das Zurücktreten der Schmerzempfindung im ergotropen Erregungszustand und die ergotrope Reaktion von Katzen auf Mo-ähnlich wirkende Analgetika könnte für die ELLIOTT'sche Hypothese sprechen.

Diesen Argumenten wäre aber folgendes entgegenzuhalten. 1. Die hohe Dosis von 1 mg/kg Adrenalin intrazisternal, die nach LEIMDORFER⁸³ zur Erzielung einer Analgesie nötig ist, 2. die große Ergotoxinmenge, bei der die beobachtete Abschwächung der analgetischen Wirkung Folge einer Resorptionshemmung des Mo durch Vasokonstriktion sein könnte, 3. daß bei adrenaletomierten Tieren die Wirkung wohl abgeschwächt, aber nicht aufgehoben ist, 4. die ausgesprochen vagotone Reaktion von Hunden mit der starken Bradykardie und erhöhten Darmmotilität, 5. daß nach BODO c. s.⁸⁴ an Spinalkatzen durch Mo keine Blutzuckersteigerung mehr ausgelöst wird, also auch kein Adrenalin mobilisiert wird und trotzdem die Schmerzreaktion aufgehoben wird. Man kann sich daher eher der Meinung von WADA c. s.⁸⁵ anschließen, daß die Adrenalin-ausschüttung Folge, aber nicht Ursache der zentralen Wirkung ist.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Hypothese von ZAUDER⁸², daß die Euphorie eine sekundäre Folge einer Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen über das ACTH des Hypophysenvorderlappens ist, wobei er sich auf die bekannte euphorisierende Wirkung des Cortisons bezieht. Auch die Diuresehemmung nach zentral wirkenden Analgetika ist nach BODO⁸⁶ eine über den Hypophysenhinterlappen laufende sekundäre Wirkung.

Sucht.

In einem Referat über morphinähnlich wirkende Analgetika muß wohl auch die Suchtfrage wenigstens gestreift werden, obwohl sie bereits einem Grenzgebiet zwischen experimenteller Forschung und klinischer Erfahrung zugehört.

Nach den Untersuchungen von HIMMELSBACH sowie ISBELL c. s. an Suchtkranken am Public Health Hospital in Lexington ergibt sich ungefähr folgendes Bild: Die Abstinenzerscheinungen nach Mo-Entzug können durch *alle* analgetisch wirksamen Verbindungen der hier zu besprechenden Körperklassen, soweit sie bisher in dieser Richtung geprüft wurden, abgebremst werden. Aus diesem Grunde wurden von der Rauschgiftkommission alle als "liabel to produce addiction", also als potentielle Suchtgifte erklärt.

In der Intensität und Dauer der Abstinenzerscheinungen, die bezüglich der *Hörigkeit*, dem „Nicht-mehr-loskommen“, sicher eine wesentliche Rolle spielen, ergaben sich aber doch beträchtliche Unterschiede. Die beifolgenden Kurven zeigen vergleichsweise den Verlauf der Abstinenzerscheinungen nach dem Punktsystem von KOLB und HIMMELSBACH⁸⁷ bei den in dieser Beziehung am besten untersuchten Präparaten. Danach sind die Abstinenzerscheinungen beim Dol. kurz, viel schwächer als nach Mo und nur wenig stärker als nach Codein. Beim Keto-Bemidon (Cliradon, 1-Methyl-4-m-oxyphenylpiperidin-4-propanon) sind sie viel kürzer, aber viel intensiver als nach Mo. Beim Pol. verläuft das Abstinenzsyndrom protrahiert, aber unter viel milderem Erscheinungen als nach Mo und liegt an der Grenze der objektiven Nachweisbarkeit. Damit hängt wohl auch zusammen, daß WOODS, SEEVERS c. s.⁸⁸ an *Macaca mulata* auch nach hoher und langer Dosierung von Pol. keine Abstinenzerscheinungen beobachten konnten, während sie nach Mo in schwerster Form auftraten. Man könnte daraus entnehmen, daß zeitlicher Verlauf und Intensität in einer gewissen Abhängigkeit stehen: Je kürzer ihre Dauer, desto stärker sind die Symptome (Abb. 5).

SEEVERS⁸⁹ faßt die Unterschiede zwischen Mo einerseits und Pol. sowie Dol. andererseits in folgender aus den Resultaten verschiedener Forscher⁹⁰⁻⁹⁷ zusammengestellten Tab. 10 zusammen. Man müßte aus ihr entnehmen, daß das Dol. bezüglich der Suchtgefahr zumindest nicht schlechter abschneidet als Codein und auch das Pol. doch wesentlich günstiger liegt als das Mo. Letzteres geht auch aus einer in die einzelnen

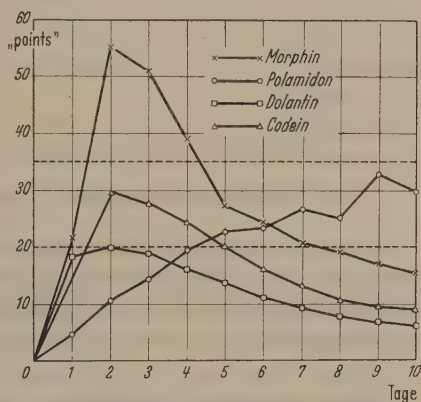


Abb. 5. Intensity of abstinence; 0–15 Points = non significant; 15–20 Points = very mild; 20–35 Points = fairly mild, „daily point score“ (KOLB u. HIMMELSBACH 87); above 35 Points = severe.

(Nach HIMMELSBACH⁸⁷) u. ISBELL u. VOGEL, Amer. J. Psychiatr. 105, 909 (1949).

Abstinenzsymptome zergliederten Gegenüberstellung von ISBELL, WIKLER c. s. (Tab. 11) klar hervor.

Trotzdem hat die Rauschgiftkommission in Genf auf Grund dieses Materials die neuen Analgetika ohne Zubilligung mildernder Umstände als potentielle Suchtgifte, als "liabel to produce addiction", verurteilt und ihre Unterstellung unter die Rauschgiftverordnungen empfohlen.

Tabelle 10. *Physical Dependence to analgesic Drugs.*

Drug.	Dog.	Monkey	„Normal“ human Subj.	Human addicts
Morphine	+++ ⁹⁰	++++ ⁹⁰	++++ ⁹⁰	++++ ⁹⁰
Codeine	none ⁹¹	+ ⁹²	? ⁹⁰	+ ⁹⁰
Meperidine (= Dolantin)	none ⁹³	none ⁹³	? ⁹⁴	+ ⁹⁴
Methadon (= Polamidon)	++++ ⁹⁵ 10—24 hours	+ ? ⁹⁶	not reported ⁹⁷	+ ⁹⁷ 5.—9. day

* with maximum tolerated doses (Nach SEEVERS⁸⁹).

Die verurteilten Präparate befinden sich da in einer recht üblen Situation. Es wird sich nur schwer ein Verteidiger finden, der immer Gefahr laufen wird, sich dem Vorwurf der Leichtfertigkeit oder Subjektivität auszusetzen, wenn ihm nicht noch üblere Motive unterschoben werden.

Dennoch möchte ich auf diesem Gebiet, ohne dem klinischen Referat vorgreifen zu wollen, zum Schluß mir einige Bemerkungen erlauben.

Die Prüfungsmethoden in Lexington sind nach meiner Meinung in manchen Punkten angreifbar. Der Versuch von KOLB u. HIMMELSBACH⁸⁷, die Abstinenzsymptome nach Intensität und Dauer objektiv zu messen und nach einem Punktsystem zu bewerten, ist zwar als großer Fortschritt anzusehen, aber ich glaube nicht, daß man berechtigt ist, aus Versuchen, die an evident suchtkranken Personen mit Dosen angestellt wurden, welche die therapeutischen Gaben um ein Vielfaches überschreiten und allein aus der Möglichkeit, Abstinenzerscheinungen nach Mo-Entziehung abzubremsen, ohne weiteres auf die Fähigkeit zu schließen, auch bei nicht vorbelasteten Personen primär durch therapeutische Anwendung Süchtigkeit zu erzeugen. Ich möchte mich in dieser Beziehung der Ansicht von SEEVERS⁸⁹ anschließen, der sich in einem vor der Akademie der Wissenschaften in New York gehaltenen Vortrag folgendermaßen äußert: „Die Frage ist noch offen, ob lange Mo-Süchtigkeit auch nach anscheinender Heilung einen physischen oder psychischen Rückstand hinterläßt. Daher wissen wir nicht, ob es sicher ist, auf Grund von Suchtstudien an tatsächlichen oder „geheilten“ Süchtigen bei neuen Verbindungen über die Fähigkeit, Sucht zu erzeugen oder Euphorie hervorzurufen, Voraussagen zu machen, wenn sich solche Voraussagen auf

psychisch normale Individuen erstrecken sollen. Es ist wahrscheinlich, daß Tierversuche niemals das Problem lösen werden, ob eine Verbindung für konstitutionell Suchtkranke ein potentiellcs Suchtgift ist. Die veröffentlichten Befunde scheinen die Ansicht zu stützen, daß bei Ausschluß dieser Gruppe von konstitutionell Suchtkranken normale Personen sowie

Tabelle 11. *Nonmeasurable Signs of Abstinence.*

Morphine			Methadon (Polamidon)							
Sign			Days of Abstinence							
	1	1½	1	2	3	4	5	6	7	
Yawning	12	12	3	4	5	4	2	6	2	
Lacrimation	10	12	0	3	1	1	0	1	0	
Rhinorrhea	6	9	1	2	0	0	0	0	1	
Perspiration	4	8	1	2	1	0	0	0	0	
Gooseflesh	3	8	1	0	0	0	0	1	0	
Mydriasis	10	12	2	3	3	1	0	0	0	
Tremor	0	5	0	0	0	0	0	0	0	
Restlessness	0	8	0	0	0	0	0	0	0	
Emesis (total no. of bouts)	6	24	0	0	2	1	0	0	0	
Diarrhea	0	7	0	0	0	0	0	0	0	

Figures represent the number of a total of 12 Subjects who exhibited the sign on the day noted, except for emesis for which the total number of bouts observed in 12 patients is recorded.

Measurable Signs of Abstinence.

Morphine			Methadon (Polamidon)							
			Days of Abstinence							
	1	1½	1	2	3	4	5	6	7	
Average daily point score (HIMMELSBACH) ⁸⁷	21	51	5	10	16	16	21	23	21	

0—15 Points = non significant

15—20 „ = very mild

20—35 „ = fairly mild

above 35 „ = severe.

Nach H. ISBELL, A. WIKLER c. s., Arch. Int. Med. 82, 362 (1948).

normale Affen für diese synthetischen Analgetika, besonders Dol. und Pol., die einzigen Verbindungen, die bisher in dieser Beziehung ausgewertet sind, einen sehr geringen Grad von physischer oder psychischer Hörigkeit (dependence) entwickeln.“ Auch in RIESSER⁹⁸ sowie LENDLE⁹⁹ haben die neuen Analgetika Fürsprecher gefunden, die sich gegen eine prophylaktische Verurteilung wenden.

Eine wirksame Kontrolle der Anwendung auch der neuen synthetischen Analgetika ist zweifellos zu fordern. Zu diesem Zweck sind

die Suchtgiftverordnungen unter den jetzigen Verhältnissen eine notwendige, aber in ihrer heutigen Form keineswegs ideale Maßnahme. Bei sinnvoller Anwendung können sie ebenso nützlich sein, wie sie bei bürokratischer Auslegung Schaden stiften können, weil sie geeignet sind, die Handlungsfreiheit des Arztes in einer für den Patienten unter Umständen nachteiligen Weise einzuschränken. Man müßte auch hier dem *Arzt* mehr Verantwortung übertragen, die er allerdings nur dann auf sich nehmen kann, wenn er durch entsprechende Ausbildung über Nutzen und Gefahren dieser zweiseitigen Waffen eingehend unterrichtet ist und sich dadurch dieser Verantwortung voll bewußt ist. Ebenso wie es ein Unrecht ist, das zumindest kein *Arzt* begehen sollte, in allen suchtkranken Menschen strafwürdige Verbrecher zu sehen, ebenso unrecht ist es auch, die Schuld am Mißbrauch nur dem Präparat anzulasten und so die neuen Verbindungen durch ihre Diffamierung als Rauschgifte oder Betäubungsgifte mit dem zu Recht übel beleumundeten *Mo* oder *Cocain* zusammenzusperren. Es wäre gerecht, auch hier eine Klasse von „Minderbelasteten“ zu schaffen.

Man darf nicht übersehen, daß die Gefahr von Mißbrauch und Hörigkeit durch drei Faktoren bestimmt wird, 1. dem Präparat, 2. der Persönlichkeit, 3. den Lebensverhältnissen, dem ganzen äußeren Milieu. Vor allem den beiden letzteren Faktoren kommt ein bestimmender Einfluß auf mißbräuchliche Verwendung und die Entstehung einer Süchtigkeit zu. Nur unter diesem Gesichtswinkel wird uns der Ausspruch von TSCHIRCH¹⁰⁰ verständlich, daß mäßiges Opiumrauchen weniger schädlich wäre als der tägliche Frühschoppen, der die Leute faul und unlustig zur Arbeit mache. Unter den heutigen Zeitverhältnissen wird man dieses Anfang unseres Jahrhunderts geäußerte Urteil nicht mehr aufrecht erhalten können. Aber auch heute noch wird der pathologische Alkoholismus für die Volksgesundheit und die Allgemeinheit eine weit größere Gefährdung bedeuten als der Mißbrauch der Analgetika, sogar des *Mo*. Der Morphinist schädigt hauptsächlich sich selbst, die Allgemeinheit doch nur in geringem Maße. Ungleich größer ist wohl die Gefährdung der Allgemeinheit durch den Alkoholiker, durch aggressive Exzesse Betrunkenen, durch Verkehrsunfälle usw., die beim Morphinisten kaum jemals vorkommen. Denn *Mo* macht wohl trunken, aber nicht betrunken. Trotzdem wird der Alkohol von den größten Poeten aller Zeiten in zahllosen Gedichten verherrlicht, die Analgetika, die Millionen von Menschen aus ärgster Qual erlösen können und für sie ein „Geschenk des Himmels“ sind, werden durch die Bezeichnung als Rauschgifte diffamiert und zu einem „Werk des Teufels“ gestempelt, nur weil die segensvolle Wirkung, die nicht nur von körperlichem Schmerz befreit, sondern auch seelisches Leid lindern kann, eine doch recht kleine Schicht prädisponierter Menschen zum Mißbrauch verleiten kann.

Man darf auch nicht vergessen, daß die Analgetika über ihre symptomatische schmerzstillende Wirkung hinaus durch Unterbrechung eines Circulus vitiosus auch eine therapeutische Bedeutung für manchen Krankheitsprozeß besitzen, die vielleicht nicht immer voll gewürdigt wird.

Ob es jemals gelingen wird, das ideale Ziel eines stark wirksamen Analgetikums ohne jede Gefahr eines Mißbrauchs zu erreichen, kann man heute noch nicht voraussagen. Als Pessimist müßte man die Frage verneinen, da es kaum eine Wohltat gibt, die nicht gewisse Menschen zum Mißbrauch verleitet. Eines dürfte aber heute auch ohne übergroßen Optimismus wohl feststehen, daß die Erschließung dieser neuen Klasse von Analgetika auf diesem Weg einen bedeutenden Schritt vorwärts geführt hat. Es ist nach meiner Überzeugung nur noch eine Frage der Zeit, wann das ungleich gefährlichere Morphin ebenso aus dem Arzneischatz verschwinden wird, wie heute größtenteils bereits das Cocain. *Möglich* wäre es schon heute.

Literatur.

Zusammenfassende Übersichten:

KLEIDERER, E., J. RICE, V. CONQUEST and J. WILLIAMS: Rep. 931, Publ. Board Dep. Commerce. Washington D. C. — GREWE, R.: Z. angew. Chem. A/59, 194 (1947). — BERGEL, F., and A. L. MORRISON: Quart. Rev. Chem. Soc. 2, 349 (1948). — „Newer synthet. Analgesics“, Ann. New York, Acad. Sci. 51, 1—174 (1948). — VAN DYKE, H. B.: Bull. N. Y. Acad. Science 25, 152 (1949). — WOLFF, P. O.: Bull. World Hlth. Org. 2, 193 (1949). — WOLFF, P. O.: „Some aspects of drug addiction“, J. Pharmacy a. Pharmacol. 3, 1 (1951). — WIKLER, A.: J. of Pharmacol. Part II, 2, 436 (1950).

¹ Nach GREWE, R.: Z. angew. Chem. A/59, 194 (1947) sowie BERGEL, F., and A. L. MORRISON: Quart. Rev. Chem. Soc. 2, 349 (1948). — ² SCHAUMANN, O.: Pharmazie 4, 364 (1949). — ³ SCHAUMANN, O.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 196, 109 (1940). — ⁴ BOCKMÜHL, M., G. EHRHART u. O. SCHAUMANN: Liebigs Ann. 561, 52 (1949). — ⁵ FIAT REP. O. B. 70, 115. — ⁶ GREWE, R.: Naturwiss. 33, 333 (1946). — ⁷ EISLEB, O.: Med. u. Chemie 4, 213 (1942). — ⁸ GREWE, R.: Naturwiss. 33, 333 (1946). — ⁹ SCHNIDER, O., and A. GRÜSSNER: Helvet. chim. Acta 32, 821 (1948). — SCHNIDER, O., and J. HELLERBACH: Helvet. chim. Acta 33, 1437 (1950). — ¹⁰ GREWE, R.: Z. angew. Chem. A/59, 194 (1947). — ¹¹ BERGEL, F.: Chem. and Industr. (Engl.) 1949, 407. — ¹² BRODIE, B., S. UDENFRIEND and W. DILL: J. of Biol. Chem. 168, 335 (1947). — ¹³ LEONG WAY, E., A. J. GIMBEL, W. P. McKELWAY, H. ROSS, CHEN YU SUNG and H. ELLISWORTH: J. of Pharmacol. 96, 477; 97, 222 (1949). — ¹⁴ CRONHEIM, G., and P. A. WARE: J. of Pharmacol. 92, 98 (1948). — ¹⁵ ELLIOTT, H. W., F. CHANG, J. ABDOU and H. H. ANDERSON: J. of Pharmacol. 95, 484 (1949); 98, 200 (1950). — ¹⁶ PLOTNIKOFF, N.: J. of Pharmacol. 101, 31 (1950). — ¹⁷ HATCHER, R., and GOLD: J. of Pharmacol. 35, 257 (1929). — ¹⁸ FLEISCHMANN, P.: Biochem. Z. 241, 233 (1931). — ¹⁹ IVY, A. C., F. R. GOETZL, S. C. HARRIS and D. J. BURRILL: Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch. 18, 298 (1944); zit. n. ZAUDER: J. of Pharmacol. 101, 40 (1951). — ²⁰ CHEN YU-SUNG and LEONG WAY: J. of Pharmacol. 101, 34 (1951). — ²¹ EISENBRANDT, L. L., T. K. ADLER, H. W. ELLIOTT and J. A. ABDOU: J. Pharmacol. 98, 200 (1950). — ²² LEONG

- WAY, B. T. SIGNOROTTI, C. MARCH and CHIN-TZU-PENG: *J. of Pharmacol.* **101**, 249 (1951). — ²³ E. LEONG WAY, R. SWANSON and A. J. GIMBEL: *J. of Pharmacol.* **91**, 178 (1947). — CHEN-YU-SUNG and LEONG WAY: *J. of Pharmacol.* **98**, 72 (1950). — ²⁴ BONNYCASTLE, D. D., and C. W. DELLA: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 583 (1950). — ²⁵ BERNHEIM, F., and M. BERNHEIM: *J. of Pharmacol.* **85**, 74 (1945). — ²⁶ DUGUID, A. M., and R. A. HEATHCOTE: *Quart. J. Pharm. u. Pharmacol.* **8**, 318 (1940). — ²⁷ RANDALL, L. O., and G. LEHMANN: *J. of Pharmacol.* **93**, 314 (1948). — RANDALL, L. O.: *J. Amer. Pharmaceut. Assoc.* **9**, 536 (1948). — ²⁸ SCOTT, C. C., K. K. CHEN, K. G. KOHLSTAEDT, E. B. ROBBINS and F. ISRAEL: *J. of Pharmacol.* **91**, 147 (1947). — ²⁹ SCHAUMANN, O.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **196**, 109 (1940). — ³⁰ LOEW, KAISER and MOORE: *J. of Pharmacol.* **86**, 1 (1946). — ³¹ DUTTA, N. K.: *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* **4**, 197 (1949). — ³² RANDALL, L. O., and G. LEHMANN: *J. of Pharmacol.* **99**, 163 (1950). — ³³ GIOVANNINI, M., K. JOCHUM u. O. SCHAUMANN: unveröff. Vers. — ³⁴ THORP, R. H.: *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* **4**, 98 (1949). — ³⁵ GRUBER, CH. M., JR., J. KWANG SOO LEE and CH. M. GRUBER: *J. of Pharmacol.* **99**, 317 (1950). — ³⁶ GIOVANNINI, M., u. O. SCHAUMANN: unveröff. Vers. — ³⁷ BATTERMAN, R. C.: *Arch. Int. Med.* **71**, 345 (1943). — ³⁸ E. LEONG WAY, E. W. LIGON JR.: *J. Amer. Pharmaceut. Assoc.* **35**, 113 (1946). — ³⁹ SCOTT, C. C., K. K. CHEN, c. s.: *J. of Pharmacol.* **91**, 147 (1947). — ⁴⁰ FROMHERZ, K.: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **85**, 387 (1951). — ⁴¹ FINNEGAN, J. K., H. B. HAAG, P. S. LARSON and M. L. DREYFUSS: *J. of Pharmacol.* **92**, 269 (1948). — ⁴² HIMMELSBACH, C. K.: *J. of Pharmacol.* **75**, 64 (1942). — ⁴³ ISBELL, H., A. WIKLER, N. EDDY, J. L. WILSON and C. F. MORAN: *J. Amer. Med. Assoc.* **135**, 888 (1947). — ⁴⁴ E. LEONG WAY: *J. Amer. Pharmaceut. Assoc.* **35**, 44 (1946). — ⁴⁵ THORP, R. H.: *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* **4**, 98 (1949). — ⁴⁶ DUTTA, N. K.: *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* **4**, 197 (1949). — ⁴⁷ GIOVANNINI, M., O. SCHAUMANN u. H. SCHINDLER: unveröff. Vers. — ⁴⁸ BÜLBRING, E., and J. WAJDA: *J. of Pharmacol.* **85**, 78 (1945). — ⁴⁹ FLECKENSTEIN, A.: „Die periphere Schmerzauslösung u. Schmerzausschaltung“. Steinkopff 1950. — ⁵⁰ NISSLER, K., u. K. H. PARNITZKE: *Dtsch. med. Wschr.* **76**, 861 (1951); siehe auch FARGUHAN and SOTTON: *Lancet* **260**, 827 (1951). — FORD and WILKINS: *Bull. Hopkins. Hosp.* **62**, 448 (1938). — ⁵¹ HOCHÉ, „Vom Sinn des Schmerzes“. München: Lehmann 1936. — ⁵² REMY, D., u. H. WOLSKY: *Ther. Gegenw.* **1950**, 41. — ⁵³ LEIMDORFER, A.: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **76**, 153 (1948). — ⁵⁴ ANDREWS, H. L.: *J. of Pharmacol.* **76**, 89 (1942). — ⁵⁵ WIKLER, A.: *J. of Pharmacol. Part. II*, **2**, 436 (1950). — ⁵⁶ KIMURA, K., and DE BOER, B.: *J. of Pharmacol.* **101**, 20 (1951). — ⁵⁷ BODO, R. C., and C. MCBROOKS: *J. of Pharmacol.* **61**, 82 (1937). — ⁵⁸ GIOVANNINI, M.: unveröff. Vers. — ⁵⁹ EBEBECKE, U.: *Naturwiss.* **34**, 336 (1947). — *Dtsch. med. Wschr.* **74**, 133 (1949). — ⁶⁰ GROSS, F., u. R. MEIER: *Schweiz. med. Wschr.* **79**, 1154 (1945). — BEIN, H. J.: zit. nach GROSS u. MEIER. — ⁶¹ BODO, R. C., and C. MCBROOKS: *J. of Pharmacol.* **61**, 82 (1937). — ^{61a} LUCKHARDT and JOHNSON: *Amer. J. Physiol.* **83**, 653 (1927). — ⁶² WIKLER, A.: *J. of Pharmacol. Part II*, **2**, 436 (1950). — ⁶³ IRWIN, S., R. W. HOUDE, D. R. BENETT, L. C. HENDERSHOT and M. H. SEEVERS: *J. of Pharmacol.* **101**, 132 (1950). — ⁶⁴ FOERSTER, O.: *Beitr. klin. Chir.* **136**, 125 (1927). — ⁶⁵ EBEBECKE, U.: *Dtsch. med. Wschr.* **73**, 391 (1940). — ⁶⁶ WIKLER, A., M. J. PESCOR, E. P. KALBAUGH u. R. J. ANGELUCCI: im Druck. — ⁶⁷ GAGEL, O.: *Z. Neur.* **175**, 522 (1943). — ⁶⁸ SCHMITT, F.: unveröff. Vers. — ⁶⁹ GREIG, M.: *Arch. Biochem.* **17**, 129 (1948). — GREIG, M., u. R. S. HOWELL: *Arch. Biochem.* **19**, 441 (1948). — ⁷⁰ ELLIOTT, H. W., and V. C. SUTHERLAND: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **75**, 242 (1950). — ELLIOTT, H. W., A. E. WARRENS and H. P. JAMES: *J. of Pharmacol.* **91**, 98 (1947). — ⁷¹ WATTS, D.: *J. of Pharmacol.* **95**, 117 (1949). — ⁷² RANDALL, L. O.: and G. LEHMANN: *J. of Pharmacol.* **93**, 314 (1948). — ⁷³ BRINDLEY, C. A.: *Fed.*

Proc. **3**, 5 (1944). — ⁷⁴ BERNHEIM, F., and M. BERNHEIM: J. of Pharmacol. **57**, 427 (1936). — ⁷⁵ SCHAUMANN, W.: unveröff. Versuche. — ⁷⁶ FELDBERG, W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **212**, 64 (1950). — ⁷⁷ ROSENTHAL and MINARD: J. of Exper. Med. **70**, 415 (1939). — ⁷⁸ KWIATKOWSKY: J. of Physiol. **102**, Nr. 1. — ⁷⁹ BODO, R. C., F. W. Co TUI, and A. E. BONNAGLIA: J. of Pharmacol. **61**, 48 (1937). — ⁸⁰ FRIEND, F. and S. C. HARRIS: J. of Pharmacol. **93**, 161 (1948). — ⁸¹ GROSS, E. G., H. HOLLAND, H. R. CARTER and E. M. CHRISTENSEN: Anesthesiol. **9**, 459 (1948). — ⁸² ZAUDER, H. L.: J. of Pharmacol. **101**, 40 (1951). — ⁸³ LEIMDORFER, A., and W. T. METZER: Amer. J. Physiol. **157**, 116 (1949). — ⁸⁴ BODO, R. C., CH. MCBROOKS: J. of Pharmacol. **61**, 82 (1937). — ⁸⁵ WADA, M., H. TANAKA, H. HIRANO and J. TANEITI: „Tohoku“ J. of Exper. Med. **34**, 52 (1938): zit. n. ZAUDER: J. of Pharmacol. **101**, 40 (1951). — ⁸⁶ BODO, R. C.: J. of Pharmacol. **82**, 74 (1944). — ⁸⁷ KOLB, L., and C. K. HIMMELSBACH: Amer. J. Psychiatr. **94**, 759 (1938). — ⁸⁸ WOODS, L., B. WYNGAARDEN and H. SEEVERS: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **65**, 113 (1947). — ⁸⁹ SEEVERS, M. H.: Ann. N. Y. Acad. Scienc. **51**, 98 (1948). — ⁹⁰ KRUEGER, H. c. s.: Publ. Health Rep. Suppl. **165** (1940). — ⁹¹ TATUM, A. L. c. s.: J. of Pharmacol. **36**, 447 (1929). — ⁹² SEEVERS, M. H.: J. of Pharmacol. **56**, 157 (1936). — ⁹³ BARLOW, O. W.: zit. nach SEEVERS: Ann. N. Y. Acad. Science **51**, 98 (1948). — ⁹⁴ BATTERMAN, R. C., and C. K. HIMMELSBACH: J. Amer. Med. Assoc. **122**, 222 (1943). — ⁹⁵ WIKLER, A., and K. FRANK: Fed. Proc. **6**, 384 (1947). — ⁹⁶ WOODS, L. A., J. B. WYNGAARDEN and M. H. SEEVERS: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **65**, 113 (1942). — ⁹⁷ ISBELL, H. c. s.: J. Amer. Med. Assoc. **135**, 888 (1947). — ⁹⁸ RIESSER, O.: zit. nach LENDLE: Öff. Gesundheitsdienst **12**, 372 (1948). — ⁹⁹ LENDLE, L.: Öff. Gesundheitsdienst **12**, 372 (1948). — ¹⁰⁰ TSCHIRCH, A.: Handb. Pharmakognosie I, 1910.

W. WIRTH (Wuppertal-Elberfeld): Methoden der Analgesieprüfung am Tier.

Mit 1 Textabbildung.

Die Fülle neuer, meist stark wirksamer Analgetika, die im letzten Jahrzehnt aufgefunden wurde, führte auch zu einer erheblichen Bereicherung der Methodik zur Untersuchung der analgetischen Wirkungen. Zugleich ist aber auch die Frage nach der geeignetsten Methode bis in die letzte Zeit immer wieder gestellt worden. Dieses Problem soll im folgenden kurz diskutiert werden, so wie es sich vom Standpunkt des Pharmakologischen Laboratoriums, das große Reihen verschiedener Verbindungen zu untersuchen hat, aufzeigt. Hierbei stelle ich den *Tiertest* in den Vordergrund, da er zur Lösung derartiger Aufgaben völlig unentbehrlich ist. Andererseits ist die Frage, ob er ein reelles Bild analgetischer Wirkung ergibt, umstritten.

Die vielgebrauchten Tiermethoden, die vorzugsweise als Reiz eine mechanische oder thermische Einwirkung benützen, HAFFNER¹ (1929), HESSE² (1930), POHLE³ (1931), EDDY⁴ (1932), HILDEBRANDT⁵ (1934) u. a., sind so bekannt, daß ich nicht darauf einzugehen brauche. Eine Bemerkung zu der Methode von WEISS⁶ (1932, aus dem Institut von EICHHOLTZ), die von SCHAUMANN⁷ (1940) zur Analgesiebestimmung von Stoffen aus der Dolantinreihe ausgebaut wurde: Diese Methode geht

bekanntlich auf die Feststellung von AMSLER⁸ (1931) zurück, daß Morphin i. v. die Novocain-Anästhesie an der Meerschweinchencornea verlängert. Er hielt dies für eine unmittelbare Wirkung des Morphins über den Blutweg auf die peripher sensiblen Nerven. WEISS, der unter Benützung der RÉGNIERSEN⁹ Beobachtung (1923) von der Reizsummation die Kaninchencornea bevorzugte, hält die Wirkung für zentralanalgetisch, da die Verlängerung der Novocainwirkung mit den sonstigen zentralanalgetischen Wirkungen des Morphins zusammenfallen. Bei dieser Methode ist uns aufgefallen, daß nicht selten die Empfindlichkeit der Kaninchenhornhaut am gleichen Tier per se links und rechts voneinander abweicht. Bei auffälligen Befunden empfiehlt daher WEESE, den Versuch jeweils am anderen Auge — die Augen gewissermaßen getauscht — nochmals zu wiederholen, wobei derartige Unregelmäßigkeiten dann offensichtlich werden. Die Methode wurde von uns bei Prüfung morphinähnlicher Körper mit Erfolg benutzt. Bei Pyrazolon-Derivaten, Aspirin u. dgl. konnten wir keine sicheren Ergebnisse erzielen.

In den letzten 10 Jahren sind 3 Verfahrensgruppen hinzugekommen, die besonderes Interesse beanspruchen: Zunächst der von KOLL und REFFERT¹⁰ (1938) entwickelte Test der elektrischen Reizung der Zahnpulpa am Hund, fußend auf älteren Arbeiten von SCHRÖDER¹¹ (1907), HEINROTH¹² (1926) und FREUND¹³ mit zahlreichen Mitarbeitern (1936), die Zahnreizungen an Versuchspersonen ihren Analgesiemessungen zugrunde legten. Zu der Zahnhundmethode, deren Prinzip von WILHELM¹⁴ (1949) auf das Kaninchen übertragen wurde, liegen Untersuchungen von KIESSIG und ORZECOWSKI¹⁵ (1941) (dort bisher nicht veröffentlichte methodische Angaben von BEHRENS und REICHELT) und besonders eingehend von SOEHRING¹⁶ (1949) vor. Im Hinblick auf den folgenden Vortrag von Herrn KOLL beschränke ich mich auf die Wiedergabe eigener Erfahrungen, gesammelt an 10 Hunden: 4 von diesen Tieren haben über Monate, zum Teil über 1 Jahr überraschend konstante Reizwerte ergeben. Die übrigen Tiere waren zum Teil wegen ihres Temperamentes, das sich im Verlauf der Zahnreizungen ungünstig entwickelte, teils auch wegen Über- bzw. Unterempfindlichkeit weniger geeignet. Bei einem Tier bildete sich ein bedingter Reflex aus, es führte schon bei dem Schaltergeräusch ohne Stromdurchfluß die gewünschte Reaktion aus. In Übereinstimmung mit KOLL fanden wir die Methode zur Prüfung morphinähnlicher Körper ausgezeichnet geeignet. Keine oder unklare Ergebnisse hatten wir bei Prüfung der Antipyretica-Analgetica. Die Methode von KOLL hat den besonderen Vorteil am höher organisierten Tier zu arbeiten. Sie erfordert aber bezüglich Tierhaltung, operativer Vorbereitung, Auslese geeigneter Zahnhunde u. dgl. einen erheblichen Aufwand, so daß sie mehr für spezielle als für Reihenuntersuchungen in Frage kommt.

Die zweite Gruppe von Meßverfahren benützt die Wärmestrahlung: WOLFF, HARDY und GOODELL¹⁷ (1940) wendeten diese in einem Verfahren an Versuchspersonen an, denen der Wärmestrahle auf die geschwärmte Stirn appliziert wurde. Die Intensität des Reizes und die Schmerzschwelle ist auch unter dem Einfluß von Analgeticis sehr genau und reproduzierbar in gCal/sec/cm^2 ausdrückbar. Von zahlreichen Autoren wurde dieses Prinzip für Tierversuche benützt und entsprechend modifiziert:

Bei einer Untergruppe von Verfahren dieser Art wird bei konstanter Reizintensität die Verlängerung der Einwirkungszeit des Reizes bis zum Auftreten einer charakteristischen Tierreaktion als Maß für eine analgetische Wirkung angesehen. Die Reaktion besteht in Zuckungen oder Wegziehen des Schwanzes von Ratten oder Mäusen, auf den der fokussierte Wärmestrahle trifft. Diese Art der Methode wurde von D'AMOUR und SMITH¹⁸ (1941) ausgebaut. F. GROSS und R. MEIER¹⁹ (1947) haben sie zur serienweisen Prüfung analgetischer Substanzen immer gleich an 10 Mäusen angewandt.

Zu eigenen Versuchen benützten wir für unsere Zwecke nach gleichem Prinzip eine etwas modifizierte Anordnung. Nach unseren Erfahrungen liegt die Streuung der Methode bei $\pm 15\%$. Die Einwirkung des Wärmereizes wurde von uns bei den mit Analgeticis behandelten Tieren nicht über das Doppelte der Zeit ausgedehnt, die bei den unbehandelten Tieren zu der Reizreaktion geführt hatte, da es sonst zu thermischen Gewebsreizungen kommen kann. Wir fanden es daher praktisch, bei stärker wirkenden Analgeticis die Dosen zu bestimmen und miteinander zu vergleichen, bei denen gerade 50% der Tiere den Wärmereiz während dieser maximalen Einwirkungszeit reaktionslos ertrugen. Die Methode hat uns bei stark wirksamen Stoffen, insbesondere Morphinabkömmlingen gut reproduzierbare Ergebnisse geliefert. Wir fanden z. B. für das zum erstenmal von GREWE²⁰ (1947) synthetisierte 3-Oxy-N-Methyl-Morphinan, einem Körper mit dem Grundskelett des Morphins, eine etwa 10mal stärkere analgetische Wirkung gegenüber Morphin, das sich seinerseits wiederum 6mal wirksamer als Codein erwies, vgl. Abb. 1. Auch nach klinischen Erfahrungen ist 3-Oxy-N-Methyl-Morphinan wesentlich wirksamer als Morphin, vgl. ZAGER²¹ u. Mitarbeiter (1949). Bei Antipyreticis vom Pyrazolontyp, Phenacetin, Aspirin sahen wir auch bei hohen Dosen keine signifikanten Wirkungen, einerlei ob die Präparate per os oder parenteral verabreicht worden waren. Dagegen können die in der Klinik wohlbekannten Wirkungen gewisser Kombinationen mit Codein in hinreichendem Maße in diesem Tiertest reproduziert werden.

Bei einer zweiten Untergruppe von Verfahren, die sich an die Methode von WOLFF, HARDY und GOODELL noch enger anlehnt, wird bei konstanter kurzer Einwirkungszeit die Reizintensität als Variable gewählt. Der Wärmestrahle wird hierbei auf eine definierte Fläche des enthaarten

Rückens von Hunden nach ANDREWS und WORKMAN²² (1941) oder von Meerschweinchen nach WINDER²³ u. Mitarbeitern (1946) appliziert und als Reaktion ein charakteristisches Zucken der Hautmuskulatur — in der angelsächsischen Literatur mit "twitch" bezeichnet — gewertet. THORP²⁴ (1946) HOUGS-OLSEN²⁵ (1949) benützten auch für diese Reaktion den Rattenschwanz. Wir haben uns in eigenen Versuchen ein Bild über die "twitch"-Reaktion am Hund und Meerschweinchen verschafft. Hierbei fiel uns die ungewöhnliche Konstanz der Reaktion auf, die z. B. bei Kontrollen

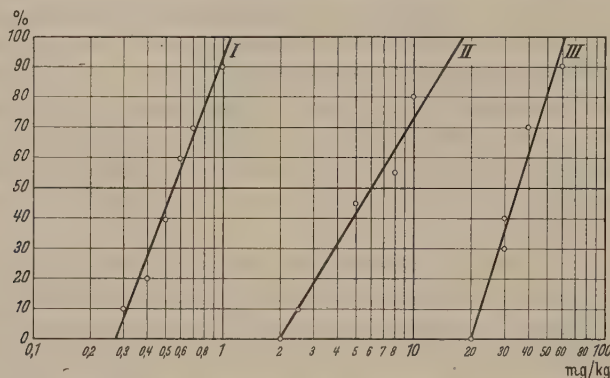


Abb. 1. Analgetische Wirkung von 3-Oxy-N-Methylmorphinan-hydrochlorid (I), Morphinhydrochlorid (II), Codeinphosphat (III) an weißen Mäusen. Fokussierter Wärmestrahle gleichbleibender Intensität auf den Schwanz. Abszisse: Dosis subcutan. Ordinate: Prozent der Tiere ohne Reaktion auf den Wärmereiz bei maximaler Einwirkungszeit.

am gleichen Tier über Stunden — nach der Fehlerquadratmethode berechnet — eine Streuung von nur wenigen Prozenten ausmachte. Nach ANDREWS u. WORKMAN ist die Intensität des Schwellenreizes in gleicher Weise konstant wie beim Menschen, die absoluten Werte waren z. B. bei 2 Hunden mit 296 und 279 Watt und bei 4 Versuchspersonen mit dem Mittelwert 266 Watt fast gleich. Die Methode ist wie das Verfahren am Mäuser oder Rattenschwanz wegen ihrer Einfachheit und der völlig eindeutig definierten Tierreaktion für Reihenuntersuchungen in der Gruppe des Morphins und ähnlicher Stoffe sehr gut brauchbar. Sie ist dagegen unsicher bei Antipyreticis. Es ist also nicht sicher, ob man Stoffe schwächerer Wirkung damit herausholen kann, wie vor kurzem auch RICHARDS-Chikago auf Grund mehrjähriger Erfahrungen mitteilte. Besonders ist bei diesen Methoden zu beachten, daß Nausea — hervorgerufen durch Analgetica — die Reizschwelle erhöht und ebenso Schmerzen z. B. infolge Gewebsreizungen nach Injektion die Reizschwelle verändern. Nichtbeachtung dieser Faktoren kann zu Fehlschlüssen führen.

Weitere Modifikationen dieser Tiermethoden mit Wärmeeinwirkung sind von ERCOLI und LEWIS²⁶ (1945), WOOLFE und MACDONALD²⁷ (1944), DAVIS, RAYENTÓS u. WALPOLE²⁸ (1946) u. a. beschrieben worden.

Schließlich sei noch auf eine Gruppe von Verfahren hingewiesen, die an Kleintieren, Ratte, Maus durchgeführt werden können, bei denen mit Hilfe von Elektroden am Bein oder am Schwanz definierte elektrische Reize gesetzt werden. Als Reizreaktion wird das Piepsen der Tiere gewählt, das schwellsensibel und reizsynchron auftritt. Nach diesem Prinzip arbeiteten LESFAGNOL, MERCIER, BERTRAND und MERCIER²⁹ (1950) unter Benützung von Erfahrungen von SIVADJIAN³⁰ (1934), REINHARD und DE BEER³¹ nach Mitteilung von BURN (1950) und LUCKNER und MAGUN³² (1951). Hierher gehört auch die Methode von MACHT und MACHT³³ (1940) mit elektrischer Reizung des Scrotums von Ratten. In eigener orientierender Untersuchung mit Anbringung der Elektroden am Rattenschwanz sahen wir bei Stoffen der Morphingruppe gut reproduzierbare Ergebnisse. BURN³¹ hält die Methode auch für die Prüfung von Antipyreticis geeignet.

Bei diesen Methoden drängt sich natürlich die Frage auf, inwieweit die beobachteten Reaktionen als Reflexe oder Äußerungen von Schmerzempfindungen der Tiere aufzufassen sind. Nach den sehr sorgfältigen Untersuchungen von WINDER²³ ergibt sich für den Wärmestrahlungsreiz in gleicher Weise die Beziehung zwischen Intensität und Zeit wie bei elektrischer Reizung. Sie war identisch beim Tier mit dem "twitch" als Reaktion und beim Menschen mit der Schmerzangabe. Es wird daraus abgeleitet, daß es sich beim "twitch" um eine Reaktion mit einer weitreichenden Komponente in höhere Zentren handelt. IRWIN, HOUDE, BENNETT, HENDERSHOT und SEEVERS³⁴ (1951) haben an Ratten gezeigt, daß die Schmerzreaktion bei gleichbleibender Intensität auch dann nach gleicher Einwirkungszeit eintrat, wenn das Rückenmark durchschnitten war, lediglich der Ausschlag war im letzteren Fall etwas heftiger. Bei Verabreichung von Morphin an spinale Ratten war jedoch zur Erzielung der gleichen Reaktionszeit-Erhöhung, also gleichem Analgesiegrad, eine wesentlich stärkere Dosis notwendig als bei intakten Tieren. Es wird daher der Schluß gezogen, daß die Schwanzreaktion und der "twitch" an sich spinale Reflexe sind, ähnlich dem Flexor- oder den gekreuzten Extensor-Reflexen, die nach HOUDE, WIKLER und IRWIN³⁵ (1950) ebenfalls durch morphinähnliche Arzneimittel unterdrückt werden können. Nach Ansicht dieser Autoren liegt aber, abgesehen von den unmittelbaren Wirkungen auf den Reflexbogen, auch eine Stimulierung eines supraspinalen Hemmungsmechanismus durch Stoffe aus der Morphinreihe vor. Diese Auffassung vertritt auch RAVENTÓS³⁶ auf Grund von Durchschneidungsversuchen des Rückenmarks und des Stammhirns in verschiedenen Ebenen bei Ratten. Er nimmt das Hemmungszentrum im rostralen Drittel der Pons an. Wir können aus eigenen Versuchen hinzufügen, daß decortizierte Ratten, die nach der Methode von

REINHARD und DE BEER³¹ elektrisch gereizt wurden, etwa bei derselben Reizschwelle Laute von sich geben (Piepsen) wie intakte Tiere. Also handelt es sich unzweifelhaft auch hier um einen subcorticalen Reaktionsmechanismus.

Zusammengefaßt läßt sich also sagen, daß bei keinem Tiertest das Auftreten oder Ausbleiben der Reaktionen als Maß für eine Schmerzempfindung der Tiere angesehen werden kann. Dies ist auch keineswegs entscheidend für die Beurteilung der Methoden. Wichtig ist aber die Tatsache, daß die Reizschwellen für die geschilderten Tierreaktionen durch zentralanalgetisch wirksame Stoffe in gleichem Sinne verändert werden wie die Schmerzschwelle beim Menschen, wenn auch die quantitative Einstufung der Stoffe je nach Methode gewisse Abweichungen zeigt, was angesichts der verschiedenen Tierarten und verschiedenen Reizqualitäten nicht wundernimmt. Bei diesen Tierreaktionen handelt es sich also um Reflexabläufe, ausgelöst durch nociceptive Reizungen, die vielleicht bis in gleiche Ebenen des ZNS hinaufreichen. Es zeigt sich also auch hier erneut die seit langem bekannte enge Verbindung zwischen Schmerz und Reflexen.

Die unzweifelhaften analgetischen Wirkungen der Antipyretika in der Klinik entziehen sich in den genannten Tiertesten meist der sicheren Nachweisbarkeit. Auf dem Gebiet der Antipyretika liegen die größten Widersprüche bis in die neueste Literatur vor. Wenn analgetische Wirkungen am Tier bei Antipyreticis beschrieben wurden, handelt es sich vielfach um die Anwendung außerordentlich großer Stoffmengen, die weit über den in der Klinik üblichen Dosen — ja vielfach bereits im toxischen Bereich liegen. Bei derartigen Versuchsergebnissen spielen auch Begleitumstände wie Nausea udgl. eine nicht unerhebliche Rolle. Den Antipyreticis liegt eben hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkung weitgehend ein anderer Mechanismus zugrunde als den Opiaten. Beachtenswert erscheint aber, daß unterschwellige Dosen von Morphinabkömmlingen, wie Codein, durch Zusatz von Antipyreticis im Tierversuch überschwellig werden können.

Nach all dem kann keiner der genannten Methoden grundsätzlich ein Vorrang vor der anderen eingeräumt werden. Entscheidend für die Anwendung dieses oder jenes Testes ist der gerade vorliegende Versuchszweck, Fragen der Fehlerbreite, Eignung für Reihenversuche und dgl. Trotzdem wird man, um mit der notwendigen Sicherheit rechnen zu können, sich bei der Abtastung neuer Stoffgruppen nicht auf eine einzige Methode festlegen, sondern mehrere Tests unter reproduzierbaren Bedingungen anwenden.

Literatur.

¹ HAFFNER, A.: Dtsch. med. Wschr. **55**, 731 (1929). — ² HESSE, E.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **158**, 233, 247 (1930). — ³ POHLE, K., u. W. SPIECKER-MANN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **162**, 685 (1931). — POHLE, K., u. F. VOGEL:

ebenda 162, 706 (1931). — ⁴ EDDY, N. B.: J. of Pharmacol. 45, 339, 361 (1932). — ⁵ HILDEBRANDT, F.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 174, 405 (1934). — ⁶ WEISS, A.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 167, 177 (1932). — ⁷ SCHAUMANN, O.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 196, 109 (1940). — ⁸ STENDER, O., u. C. AMSLER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 160, 195 (1931). — ⁹ RÉGNIER, J.: Compt. rend. 177, 558 (1923). — ¹⁰ KOLL, W., u. H. REFFERT: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 190, 687 (1938). — ¹¹ SCHRÖDER: Dtsch. Zahnheilk. in Vorträgen 1907, Heft 2; zit. bei HEINROTH. — ¹² HEINROTH, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 116, 245 (1926). — ¹³ FREUND, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 180, 209 (1936). — ¹⁴ WILHELM, G.: Schweiz. med. Wschr. 79, 577 (1949). — ¹⁵ KIESSIG, H. J., u. G. ORZECOWSKI: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 197, 391 (1941). — ¹⁶ SOEHRING, K., u. F. BECHER: Arch. internat. Pharmacodynamie 79, 45 (1949). — ¹⁷ WOLFF, H. G., J. D. HARDY, u. H. GOODELL: J. Clin. Invest. 19, 659 (1940). — ¹⁸ D'AMOUR, F., u. D. L. SMITH: J. of Pharmacol. 72, 74 (1941). — ¹⁹ GROSS, F.: Helvet. Physiol. Acta 5, C 31 (1947). — GROSS, F., u. R. MEIER: Schweiz. med. Wschr. 79, 1154 (1949). — ²⁰ GREWE, R.: Angew. Chemie 59, 194 (1947). — ²¹ ZAGER, L. L., W. W. SAWTELLE, E. G. GROSS, S. F. NAGYFY, u. R. T. TIDRICK: J. Labor.a. Clin. Med. 34, 1530 (1949). — ²² ANDREWS, H. L., u. W. WORKMAN: J. of Pharmacol. 73, 99 (1941). — ²³ WINDER, CL. V., C. C. PFEIFFER, u. G. L. MAISON: Arch. internat. Pharmacodynamie 72, 329 (1946); 74, 219 (1947). — ²⁴ THORP, R. H.: Brit. J. of Pharmacol. 1, 113 (1946). — ²⁵ HOUQS-OLSEN, W.: Acta Pharmacol. et Tox. 5, 33 (1949). — ²⁶ ERCOLI, N., u. M. N. LEWIS: J. of Pharmacol. 84, 301 (1945). — ²⁷ WOOLFE, G., u. A. D. MACDONALD: J. of Pharmacol. 80, 300 (1944). — ²⁸ DAVIES, O. L., J. R. RAVENTÓS, u. A. L. WALPOLE: Brit. J. of Pharmacol. 1, 255 (1946). — ²⁹ LESPAGNOL, A., F. MERCIER, J. BERTRAND, u. J. MERCIER: Ann. Pharmaceut. franç. 8, 241 (1950). — ³⁰ SIVADJIAN, J.: Compt. rend. 199, 884 (1934). — ³¹ REINHARD, J. F., u. E. J. DE BEER: zit. bei J. H. BURN: Biol. Standardiz. 2. Aufl. S. 313 (Oxford 1950). — ³² LUCKNER, H., u. R. MAGUN: Z. exper. Med. 117, 133 (1951). — ³³ MACHT, D. J., u. M. B. MACHT (1940): Zit. bei THORP, Brit. J. Pharmacol. 1, 113 (1946). — ³⁴ IRWIN, S., R. W. HOUDE, D. R. BENNETT, L. C. HENDERSHOT, u. M. H. SEEVERS: J. of Pharmacol. 101, 132 (1951). — ³⁵ HOUDE, R. W., A. WIKLER, u. S. IRWIN (1950): Zit. bei IRWIN u. Mitarb.: J. of Pharmacol. 101, 132 (1951). — ³⁶ RAVENTÓS, J. (1949): Zit. bei ROBSON u. KEELE: Recent advances in Pharmacol. S. 243 (London 1950).

W KOLL (Göttingen): Messung analgetischer Wirkungen durch elektrische Zahnpulpareizung am Hund.

Es ist meine Aufgabe, Ihnen in Kürze zu berichten über die von KOLL und REFFERT entwickelte Methode zur Messung analgetischer Wirkungen mit Hilfe elektrischer Reizung der Zahnpulpa am Hund. Seit ihrer Veröffentlichung (1938) sind mit dieser Methode weitere Arbeiten mit FLEISCHMANN, ALBERTY und M. KOLL-SCHRÖDER ausgeführt worden. Dabei wurden nicht nur andere Substanzgruppen untersucht, sondern auch die Methode selber immer wieder überprüft, wenn auch infolge der Ungunst der Kriegs- und Nachkriegszeit noch nicht alle Probleme, zu denen sie den Zugang eröffnet, in Angriff genommen werden konnten. Auch im Laboratorium von F. KÜLZ wurde der Zahnreiztest bei umfangreichen Untersuchungen über chemische Konstitution und zentralanalgetische Wirkung verwendet. SOEHRING und seine Mitarbeiter führten

mit ihr eine Reihe von Untersuchungen aus, die auch wertvolle Beiträge zur Methode selber ergaben. Amerikanische Autoren haben sich während des Krieges und nach dem Kriege mit der Methode beschäftigt (IVY, BURILL, und GOETZL (1943); L. C. MILLER (1948) und ihr Prinzip auch auf den Menschen übertragen (IVY, BURILL u. GOETZL, 1943).

Gleichzeitig mit KOLL und REFFERT wurde eine andere Methode zur Zahnpulpareizung am Hund mit anderen Reizschwellenkriterien von BEHRENS und REICHELT entwickelt, aber nicht veröffentlicht. Mit dieser Methode arbeiteten KIESSIG und KIESSIG u. ORZECZOWSKI (1941), die auch eine Beschreibung der Methode veröffentlichten.

Am besten geeignet sind jüngere, etwa 2—4-jährige Hunde. Ältere Hunde (6—8 Jahre) sind meistens ungeeignet, da bei ihnen häufig das Foramen apicale des Zahnes durch Sekundärdentin völlig verschlossen und die Pulpa nekrotisch ist.

In Narkose werden zwei zylindrische Silberfüllungen als Reizelektroden in einen Fangzahn des Oberkiefers einzementiert, möglichst einander gegenüberliegend. Die Füllungen endigen im Dentin, nicht allzu nahe der Pulpa, auf der anderen Seite ragen ihre angerundeten Enden etwas über die Zahnoberfläche hinaus und tragen eine feine Bohrung zur Befestigung der stromzuführenden Drähte. Nach der Befestigung der Drähte wird der Zahn getrocknet und über den Elektroden mit kleben-dem Isolierkitt sorgfältig isoliert. Nahe dem Mundwinkel wird eine Oberlippenfistel angelegt, durch welche die isolierten Drähte von einem lederen Bandgestell am Kopf in der Umschlagsfalte der Lippenschleimhaut zu den Elektroden geführt werden. Die Verbindung zum Reizgerät erfolgt durch leichte Litze durch das Dach eines geräumigen Käfigs, so daß das Tier sich ungehindert bewegen kann.

Die einzementierten Elektroden bieten über lange Zeit (1 Jahr und länger) sehr konstante physikalische Reizbedingungen. (Wenn die Elektroden nicht zu nahe der Pulpa enden, bildet sich unter ihnen auch kein Ersatzdentin.)

Wir reizen 1 sec. lang mit rhythmischen Kondensatorentladungen bei einer Frequenz von 15/sec. Geeignete Vorwiderstände und Shunts vermindern den Einfluß geringer Schwankungen des Übergangswiderstandes und bringen die Halbwertszeit der Kondensatorentladungen ($2 \mu F$) auf etwa 10—12 msec. Das Aufsuchen der Reizschwelle für die Testreaktion erfolgt grundsätzlich blind. Die zugehörige Reizstärke, als Aufladespannung des Kondensators gemessen, wird erst nachträglich abgelesen.

Die Reaktion der Hunde auf Reize zunehmender Stärke, welche im Abstand von 15—30 sec gegeben werden, durchläuft etwa folgende Stadien:

1. Aufmerken, leichtes Zucken um die Schnauze, manchmal leichtes flüchtiges Öffnen des Maules.
2. Lecken über die Gegend des gereizten Zahnes.
3. Deutlicheres Öffnen des Maules, Lecken, anschließend Kaubewegungen und Lecken.

An einigen Tieren erfolgt gleichzeitig ein leichtes Zittern des Unterkiefers im Rhythmus der Reizfrequenz. Das ist ein Reflex, der mit steigender Reizstärke erheblich zunehmen kann, der aber weder zur Testreaktion gerechnet wird, noch diese beeinträchtigt.

4. Mit zunehmender Reizstärke hört die reflektorische Leckreaktion meist ganz auf, einige Hunde jedoch machen *nach* dem Reiz noch Kau- und Leckbewegungen.

5. Bei weiterer Steigerung der Reizintensität entwickelt sich sehr schnell die „*Testreaktion für Schmerzwahrnehmung*“. Der Kopf wird lebhaft und eindrucksvoll gehoben und meistens seitwärts gedreht, manchmal wird dabei auch der Rumpf zur Seite gebogen, so daß die Schnauze sich dem Schwanz nähert. Die Kopfwendung erfolgt meistens nach der ungereizten Seite hin, bei manchen Hunden aber auch nach der gereizten Seite. Andere Hunde reißen zugleich das Maul schnell auf oder sie fletschen die Zähne oder machen eine zubeißende Bewegung oder sie schütteln den Kopf. Wieder andere Hunde heben den Kopf unter Vorstrecken, manchmal seitwärtsdrehend oder sie schlagen wiederholt mit der Schnauze aufwärts oder sie werfen den Kopf heftig zurück (Filmvorführung).

Es ist also eine beträchtliche Zahl von Bewegungselementen, die sich in wechselnder Kombination und Lebhaftigkeit zu einer sehr individuellen Ausdrucksbewegung vereinigen. Jeder Hund hat seine eigene Reaktionsform und behält diese auch bei.

6. Mit weiterer Zunahme der Reizstärke geben die Tiere oft Schmerzlaut, es treten aber keine neuen Ausdrucksbewegungen hinzu. Wir haben niemals längere Versuche mit derartigen Reizstärken durchgeführt.

Die als Testreaktion für Schmerzwahrnehmung gewählte Ausdrucksbewegung kann, wie jetzt durch genügend lange Erfahrung erwiesen ist, sehr scharf erkannt werden, sobald der Experimentator seine Hunde gut kennt. Dementsprechend weisen die blind aufgesuchten Reizschwellenwerte nur sehr geringe Schwankungen auf. Plötzliche Reizschwellenänderungen haben fast immer technische Gründe. Nur ganz vereinzelt ändert ein Hund einmal seine Reizschwelle auf einen neuen konstanten Wert, ohne daß man eine Erklärung dafür finden kann.

Nach der Injektion eines zentralen Analgetikums steigt die Reizschwelle für die Testreaktion an, erreicht ein Maximum und kehrt zur Norm zurück. Dabei blieb unter der Wirkung sehr verschiedenartiger Analgetica die Testreaktion immer scharf erkennbar, solange nicht starke

Nebenwirkungen (besonders psychische oder motorische Erregung, Nausea, Erbrechen) auftraten. Mäßige narkotische Wirkungen wirkten bisher nicht ernstlich störend. Die Höhe des Maximums und die Steilheit des Anstiegs und Abfalls der Reizschwellenkurve hängen von der Art des Analgetikums und seiner Dosierung ab. Das Maximum wird meistens 30—50 min nach der Injektion erreicht. Sehr steile Anstiege und Abfälle beruhen oft auf irreführenden Nebenwirkungen wie starken psychischen Erregungen oder krampfhaften Zuständen.

Für die Messung der Wirkungsstärke eines Analgetikums muß der Vergleich einer Standard-Dosis eines Standard-Präparates herangezogen werden, da die absoluten und prozentualen Reizschwellenerhöhungen individuell zu stark variieren. Dieses Verfahren ist dann aber mit relativ kleinen Versuchszahlen an wenigen Hunden ziemlich genau.

Es folgen nun einige Tatsachen und Überlegungen zur *Begründung* des beschriebenen Schmerztestes. Wir wählten als Versuchstier den *Hund*, weil nur an einem hochentwickelten Tier jene Fülle und individuelle Variabilität an „Ausdrucksbewegungen“ zu erwarten waren, auf welche man mit einer gewissen Berechtigung den auf die menschliche Erfahrung gegründeten Analogieschluß von einer bestimmten Reaktionsweise gegenüber einem bestimmten Reiz auf eine *Schmerzwahrnehmung* wagen konnte. Alle Reflexe müssen außer Betracht bleiben, wenn auch nach EBBECKES Vorstellungen der Schmerz als eine „Reflexempfindung“ aufzufassen ist. Auch zusammengesetztere koordinierte Bewegungsformen sind *nicht generell* geeignet, da manche von ihnen subcorticalen Ursprungs sind. Sie tragen dann den Charakter des Zwangsmäßigen, Automatischen, und wir wissen aus der Erfahrung am leichtnarkotisierten Menschen, daß sie ohne Wahrnehmung von Schmerz ablaufen können.

SOEHRING setzt die von uns beschriebene und als Test benutzte „Schmerzreaktion“ des Hundes in Beziehung zu den „affektiven Abwehrreaktionen“, welche W. R. HESS an der Katze bei elektrischer Zwischenhirnreizung beobachtete. Daß an der Koordination der Motorik das Zwischenhirn beteiligt ist, erschien mir niemals zweifelhaft, ich meine aber, daß die große individuelle Verschiedenheit der „Ausdrucksbewegungen“ als Argument für eine corticale Beteiligung und für eine *Schmerzwahrnehmung* zu bewerten ist.

Darüber hinaus zeigt die „Schmerzreaktion“ des Hundes weitere Parallelen zur menschlichen Schmerzwahrnehmung. Psychische oder emotionelle Ablenkung (Angst, Schrecken, Anblick oder Hören des Tierwärters, fremde Personen usw.) bewirken starke Abschwächung oder Ausbleiben der Reaktion. Nervöse Tiere geraten leicht in eine anhaltende „Sperre“ durch Schreck oder Angst. Diese läßt sich durch freundliche Behandlung, Klopfen, Streicheln usw. oft schnell überwinden.

Reizt man einen schlafenden Hund, so löst man nur kleine Reflexbewegungen aus. Das Tier erwacht meistens beim 2. oder 3. Reiz und reagiert dann mit seiner typischen Ausdrucksbewegung.

Es bedarf nach diesen Ausführungen keiner näheren Erörterung, daß Störungen aus der Umgebung ferngehalten werden müssen, und daß Pharmaka, welche stärkere Erregung verursachen, einen analgetischen Effekt vortäuschen können. Daß die ganze Versuchsanordnung technisch so gestaltet sein muß, daß *keine bedingten Reflexe* durch Geräusche oder Bewegungen aufgebaut werden, mag noch am Rande erwähnt werden.

Einiger Erfahrung bedarf die *Auswahl der Hunde*. Am besten geeignet sind jüngere, gutartige Hunde, welche nicht dressiert und nicht sehr gehorsam sind, sogenannte „Allerweltsfreunde“. Gehorsame, streng behandelte Tiere unterdrücken oft jede Reaktion auch auf starke Reize. Sie empfinden diese offenbar als Strafe und verharren völlig starr in einer unterwürfigen, abwartenden Haltung.

Ich halte die Bezeichnung „Dressur“ oder „Training“ für die Auslösung der Testreaktion *nicht* für zutreffend. Diese gelten nur für die Erzielung der Duldung der notwendigen Manipulationen bei der Vorbereitung zum Versuch. Wenn man nämlich die Tiere zunächst nur an diese Vorbereitungen gewöhnt ohne zu reizen, so findet man, daß sie dann später gleich bei den ersten Reizungen „ihre“ Reaktion zeigen.

Nach der Erfahrung am Menschen ist die einzige vom Dentin und der Pulpa mechanisch, chemisch und thermisch auslösbare Empfindungsqualität Schmerz, der als „Tiefenschmerz“ qualifiziert wird (PFEIFFER u. Mitarb., 1948). Sorgfältige neueste Untersuchungen (BJÖRN, 1946) bestätigen dasselbe für den elektrischen Reiz, der zunächst nur ein unbestimmtes Prickeln, dann aber sofort Schmerz hervorruft. Die gelegentlich beschriebene Empfindung von „Klopfen“ oder „Druck“ muß ihre Ursache in fehlerhafter Reiztechnik haben, bei welcher der Reizstrom auf das peridentale Gewebe übergreifen kann.

Ob und bei welcher Stärke der elektrische Reiz von den Nervenfasern des Dentins auf die der Pulpa übergreift, dürfte in Anbetracht der von beiden ausgehenden gleichen Empfindungsqualitäten nicht von entscheidender Bedeutung sein. Wichtig dagegen ist es, daß bei Reizung mit Gleichstromimpulsen in allen Versuchen dieselbe Elektrode zur Kathode wird. Umkehrung der Stromrichtung bedingt fast immer Änderung der Reizschwelle, da es technisch unmöglich ist, beide Elektroden in die gleiche Lage zu den reizbaren Gebilden zu bringen.

Die *bipolare* Reizung verdient den Vorzug, weil man dann sicher ist, daß der Strom nur durch den Zahn hindurchgeht und der Reizort zwischen den Elektroden liegt. Bei der technisch leichteren *unipolaren*

Reizung kann die größte Stromdichte in dem durch Sekundärdentin eventuell stark verengten Foramen apicale entstehen. Man erhält dann eine schlechte Abstufbarkeit des Reizes. Dasselbe *kann* auch bei bipolarer Reizung mit einem elektronischen Reizgerät eintreten. Letztere geben positive oder negative Impulse gegen Erde. Wenn der Widerstand des Weges zur zweiten Elektrode größer ist als der durch das Foramen apicale und den Tierkörper zur Erde, so kann der Reizort im Foramen apicale liegen (SKOGLUND).

Wir wählten die Reizung mit Impuls*serien* und nicht mit Einzelimpulsen, da die Auslösung einer Schmerzempfindung in hohem Maße einer Reizsummation unterliegt. Die Energie des einzelnen Impulses ist dann an der Reizschwelle sehr viel geringer und etwaige Reflexe sind viel schwächer als bei Einzelimpulsen. Diese Beobachtung wurde auch von SOEHRING und seinen Mitarbeitern bestätigt. Unsere Impulsfrequenz von 15/sec wurde empirisch als geeignet ermittelt. KIESSIG und ORZECOWSKI fanden ein Optimum von 20/sec.

Ergebnisse.

In *qualitativer* Hinsicht haben sich bisher die am Menschen als zentral-schmerzstillend bekannten Substanzen auch beim Hund als wirksam erwiesen. Das gilt nicht nur für die Opiate, sondern auch für die schwächer wirkenden Stoffe aus der Gruppe der Pyrazolone und Salicylsäurederivate. Allerdings muß man hier mit einem möglichst schwachen Schwellenreiz, d. h. mit einer gerade noch erfaßbaren Testreaktion arbeiten. Von amerikanischer Seite (L. C. MILLER, 1948) wurde bemerkt, daß unser Schmerztest am Hund sich noch nicht bei den neueren synthetischen Analgetika als brauchbar erwiesen habe. Bereits während des Krieges machten wir Versuche mit *Dolantin* und fanden unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit den klinischen Beobachtungen über die schmerzstillende Wirkung dieses Mittels bei Verwundungen. Nach dem Kriege untersuchten wir auch *Polamidon* und *Dromoran* mit gleich gutem Ergebnis. Auch bei der Untersuchung der von KÜLZ synthetisierten Analgetika, über welche ich Ihnen später zu berichten habe, standen die positiven und negativen Resultate in befriedigender Übereinstimmung mit der klinischen Prüfung.

Die *quantitativen* Ergebnisse für eine Reihe Morphinderivate sind in einer Tabelle zusammengefaßt: [vgl. KOLL u. REFFERT: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **190**, 703 u. 706 (1938)]. Reihenfolge der Wirkungsstärke und relative Größenordnung stimmen überraschend mit der am Menschen überein (vgl. KOLL u. REFFERT, l.c. S. 710). Für die Gruppe der Antipyretica sind die quantitativen Unterschiede gering, was ebenfalls der Erfahrung am Menschen entspricht (KOLL und FLEISCHMANN 1941).

Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen darf man also wohl zusammenfassend sagen, daß die Prüfung analgetischer Wirkungen mit Hilfe der elektrischen Zahnpulpareizung am Hund bisher zu qualitativ und quantitativ brauchbaren Ergebnissen geführt hat. Der Nachteil der Methode liegt in ihrem relativ großen Arbeitsaufwand, der sie für die Prüfung großer Substanzserien nicht sehr geeignet macht. Ihr Vorteil liegt darin, daß sie feiner differenzierte Ergebnisse liefert. Die angewendeten Dosen liegen den am Menschen wirksamen relativ nahe, und es kommt daher nach unseren bisherigen Erfahrungen das Verhältnis des analgetischen Effektes zu den Nebenwirkungen im Bereich therapeutischer Dosen besonders klar zum Ausdruck.

Diskussion. EICHHOLTZ: Die empfindlichste Methode zum Nachweis leichter zentralanalgetischer Wirkungen ist die Methode von REGNIER an der Kaninchen-Cornea in der Modifikation von EICHHOLTZ und SLIZYS. Bei dieser Methode wird Gebrauch gemacht von der bekannten Potenzierung, die man bei der Kombination Opiat—Lokalanaestheticum beobachtet und die sich — besonders bei Verwendung von Percain — auch für die leichten Analgetica nachweisen läßt. Ein Zehntel der Morphindosis, die an sonst unvorbehandelten Kaninchen Cornealanaesthesia nach i. v. Injektion zur Folge hat, wirkt in Kombination mit Percain so stark analgetisch, daß unbekannte Dosen von Morphin in dieser Größenordnung mit großer Sicherheit bestimmt werden können. In Kombination mit Percain — örtlich in den Cornealsack eingeträufelt — lassen sich alle leichten Analgetica nach i. v. Injektion auf zentrale Effekte prüfen und unbekannte Dosen lassen sich so bestimmen. Die Methode ist so empfindlich, daß auch die zentralanalgetische Wirkung von Percorten und Cortison sowie die Lähmung des Cornealreflexes durch curarisierende Substanzen quantitativ sich erfassen läßt.

L. THER (Frankfurt/Main-Hoechst): Wenn man das Verhalten von Mäusen auf Schmerzreize mit der Methode von WOLFF u. HARDY an einem größeren Kollektiv prüft und das Ergebnis graphisch darstellt, indem man auf der Abszisse die Reizschwellenzeit (in sec), auf der Ordinate den Prozentsatz der Mäuse, die bei den verschiedenen Reizschwellenzeiten reagieren, aufträgt, so erhält man eine annähernd normale Verteilungskurve. Die Einzelbeobachtungen streuen um einen Mittelwert (M). Verabreicht man den Mäusen Pyrazolonderivate (z. B. 50, 100 und 200 mg/kg Pyramidon peroral), so tritt eine Verschiebung der Verteilungskurve in Richtung der höheren Werte der Reizschwellenzeit ein, und zwar um so stärker, je höher die Dosis des Pyrazolonderivates war. Um ein Maß für diese veränderte Verteilung zu gewinnen, berechnet man zuerst den Prozentsatz der Tiere, die bereits normalerweise oberhalb einer Reizschwellenzeit $M + \sigma$ (σ = Streuung) reagieren (10–15% der untersuchten Tiere); dieser Prozentsatz nimmt mit Erhöhung der verabfolgten Dosis zu. Trägt man in einem zweiten Koordinatensystem auf der Abszisse den Logarithmus der Dosen der untersuchten Pyrazolonderivate ein, auf der Ordinate den für diese Dosen ermittelten Prozentsatz der Tiere, die oberhalb der Reizschwellenzeit $M + \sigma$ reagieren, so erhält man Kurven, die innerhalb bestimmter Dosenbereiche linear verlaufen. Vergleicht man die Dosen von Pyrazolonderivaten, die die gleiche Wirkung hervorrufen, z. B. ein Mäusekollektiv so beeinflussen, daß 30% der untersuchten Tiere oberhalb der Reizschwellenzeit ($M + \sigma$) reagieren, so findet man ein Wirkungsverhältnis der Pyrazolonderivate (Pyramidon, Novalgin, Antipyrin), das auch der menschlichen Therapie zugrunde liegt.

R. SCHOEN (Göttingen): Klinische Stellung zu den Analgetica.

Mit 8 Textabbildungen.

Die Bekämpfung des Schmerzes als Begleiterscheinung der Krankheit gehört zu den alltäglichen ärztlichen Aufgaben. Bei unheilbaren Krankheiten ist die Schmerzlinderung oft das einzige, was der Arzt erreichen kann; eine Leistung, die ihn zwar selbst nicht befriedigen kann, aber dem Kranken alles bedeutet. Die Schmerzstillung ist ein wesentlicher Bestandteil der Humanitas, die der Arzt zu hüten berufen ist.

So wichtig das Schmerzproblem als therapeutische Aufgabe ist, so mag es in einer Zeit alle Erwartungen übertreffender Fortschritte auf dem Gebiet der Bekämpfung von Krankheitsursachen als rein symptomatische Therapie leicht als zweitrangig erscheinen. Es ist richtig, daß ihm von klinischer Seite nicht die Beachtung geschenkt wurde, die ihm gebührt. Die Voraussetzung zur Behandlung von Schmerzen ist nicht nur die Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen der zur Verfügung stehenden Mittel, sondern auch der Entstehungsursachen der verschiedenen Arten und Bedeutungen von Schmerzempfindungen. Die Schmerzperzeption ist ein *psychischer Vorgang*, dem Menschen und mehr noch dem Individuum zugeordnet und als solcher im Tierversuch nicht zu beurteilen. Mehr als auf anderen Gebieten ist hier der pharmakologische Versuch am Menschen unentbehrlich; aber hier stehen wir erst in den Anfängen.

Die Methoden zur *quantitativen Messung* des Schmerzes vor und nach Verabreichung analgetischer Mittel beim Menschen bedienen sich der Reaktion auf den Schmerz oder seiner Perception, wobei jedesmal die untere Schwelle bestimmt wird. *Schmerzreaktionen* durch verschiedene nociceptive Reflexe sind zahlreich. Ihr Zustandekommen bedarf keiner psychischen Leistung, sie sind sogar am decortizierten Tier besonders ausgesprochen. Je nach der Art des Schmerzes variieren die Abwehrreaktionen. Bei Oberflächenschmerz sind sie Teile einer primitiven Abwehr und Flucht, bei Tiefenschmerz der Eingeweide dagegen einer Ruhigstellung. 1943 haben GOETZL, BURRIL u. JYV¹ bereits 75 Methoden der Algesimetrie zusammengestellt, wobei mechanische, thermische, chemische und elektrische Reize zur Auslösung von Schmerz an verschiedenen Stellen der Oberfläche, an Zähnen, Cornea, Muskeln dienen. Alle im Tierversuch angewandten Methoden messen die Reaktionsschwelle des Schmerzes. Am Menschen hat sich uns dafür der psychogalvanische Hautreflex (GILDEMEISTER²), die Messung von Veränderungen des galvanischen Hautwiderstandes nach einem dosierbaren elektrischen Reiz zur Testung der Reaktionsschwelle (SCHNEIDER³) als gut geeignet erwiesen. Bei der Verschiedenheit der Reize, die zur Messung verwandt wurden, nimmt es nicht wunder, daß die Reaktionsschwelle stark

variierend gefunden wurde, sowohl bei verschiedenen Menschen als bei derselben Versuchsperson in größeren Zeitabständen. SCHNEIDER fand mit seiner empfindlichen Methode bei Versuchen an 40 Personen gut übereinstimmende Werte, während mit thermischem Reiz stark schwankende Reaktionsschwellen bei verschiedenen Personen und zu verschiedenen Zeiten gefunden wurden (WOLFF, HARDY and GOODELL). Es erübrigt sich, auf die Messung der Reaktionsschwelle für Schmerz in einem klinischen Referat näher einzugehen. Denn für die Therapie mit analgetischen Mitteln ist allein die *Schmerzperception* maßgebend. Diese soll mit analgetischen Mitteln unterdrückt werden. Dabei tritt uns das Schmerzproblem in einer *weit differenzierteren Form* entgegen.

Die Messung der Schmerzperception ist nur mit Hilfe geschulter Versuchspersonen möglich, deren Beobachtungen über Art und Stärke experimentell hervorgerufener Schmerzempfindungen vergleichbar und zuverlässig sind. Die Stärke des auslösenden Schmerzreizes soll physikalisch definiert und meßbar sein. Dieser Forderung entspricht die klassische Reizborste M. v. FREYS⁴ noch nicht, obwohl damit die Grundlagen zur Kenntnis der Schmerzempfindung gewonnen worden sind. Eines exakt definierbaren Reizes bedient sich die Methode von HARDY, WOLFF und GOODELL^{5, 6}, wobei ein umschriebenes Hautgebiet der Stirn strahlender Wärme ausgesetzt wird. Dabei erwies sich der thermische Reiz und die Wärmereaktion proportional der Schmerzempfindung, bzw. der schmerz erzeugenden Störung im Endorgan. Der Reiz wird in mg-Kalorien pro Sekunde und cm² ausgedrückt. Die Schmerzempfindung ist stechend oder brennend. Die Schwellenwerte für beide liegen einander nahe, für den brennenden Schmerz etwas tiefer. Es ist wichtig zu sehen, daß bei hyperalgetischer Haut infolge einer Radiculitis die Schwellenwerte erheblich auseinander rücken. Daraus ergibt sich, daß der *Oberflächenschmerz* kein einheitlicher Begriff ist und bei der Messung verschiedene Qualitäten unterschieden werden müssen. Insgesamt sind die Perceptionsschwellen beim Menschen im engen Bezirk von $\pm 15\%$ konstant und zeigen keine größeren Tagesschwankungen (WOLFF, H. G. und St. WOLF).

Zur Messung des *visceralen* Schmerzes dient als adäquater Reiz nur die mechanische Dehnung, der „stretch“. Es werden aufblasbare Gummiballons, die in Speiseröhre (CHAPMAN u. JONES⁸), Magen oder Darm eingeführt werden, zur Schmerzauslösung verwendet. GAENSLER und MCGOWAN^{9, 10, 11} haben den Perfusionsdruck am Ductus choledochus bei postoperativer Drainage zur dosierten Schmerzauslösung verwandt und dabei an 40 Fällen eingehende Untersuchungen angestellt. Bei Druck über 800 mm H₂O empfanden 36 Personen Schmerz, der bei 27 gut lokalisiert, bei 17 kolikartig, bei 17 uncharakteristisch dumpf war und bei 9 in den Rücken ausstrahlte. Die individuellen Schwankungen

betrugen bei mehrfachen Versuchen $\pm 10\%$, die Schwelle schwankt zwischen 90 und 800 mm H₂O. Der viscerele Schmerz, auch wenn er am Magendarmkanal ausgelöst wird, ist viel variabler an Intensität, Qualität, Rhythmus und Lokalisation als der Oberflächenschmerz. Die Schwellenwerte schwanken im großen Ausmaß.

Für die Klinik besonders wichtig ist der *ischämische* Schmerz, welcher nach der Methode von HARRISON und BIGELOW¹² am Vorderarm gemessen wird. Maßstab ist die Arbeitsleistung, nach welcher bei Abschnürung der Blutzufuhr der erste ischämische Muskelschmerz bemerkbar wird. HEWER und KEELE¹³ modifizierten die Methode, indem sie nach Auftreten des ersten Schmerzes unter Ruhe abwarten ließen, bis der Schmerz unerträglich wurde. Die Versuchspersonen lernten 10 Intensitätsgrade von Schmerz bis zur Unerträglichkeit zu unterscheiden. Die Charakteristica des visceralen Schmerzes gelten auch für den ischämischen Muskelschmerz. Die Dysbasia angiospastica, das intermittierende Hinken, stellt das klinische Äquivalent dieser Methode dar und auch die Angina pectoris, zumindest die bei körperlicher Anstrengung entstehende harmlosere Form (angine d'effort), entspricht den gleichen Bedingungen. Die Methode der Messung des ischämischen Muskelschmerzes verdient deshalb besondere Beachtung und läßt praktische Ergebnisse erhoffen, wenn damit in größerem Umfange die Möglichkeiten der Schmerzstillung untersucht werden.

Ehe ich mich den Analgetica in engerem Sinne zuwende, muß noch etwas über die *Vielseitigkeit des klinischen Schmerzsyndroms* kurz gesagt werden, um die Indikationsstellung zur Verwendung bestimmter Gruppenschmerzstillender Mittel zu umreißen. Schmerz ist, auch wenn wir von äußeren Verletzungen und Gewalteinwirkungen auf Haut, Stütz- und Bewegungssystem absehen, eine häufige Begleiterscheinung der Krankheit. Die stärksten und unerträglichsten Schmerzen begleiten die Neuralgien und Neuritiden. Dieser *nervöse* Schmerz tritt in verschiedenen Qualitäten auf, als schneidender, brennender, krampfartiger Schmerz oder in leichter Form als Parästhesie mit Taubsein, Prickeln, auch Kälte- und Hitzegefühlen. Eine besondere im Krieg häufig beobachtete Form stellt die Kausalgie dar, die noch viele Unklarheiten enthält. Eine Trigeminusneuralgie kann den Befallenen bekanntlich zum Selbstmord treiben, also schlechthin auf die Dauer unerträglich werden. Diese nervös bedingten Schmerzen haben häufig organische Ursachen, deren Erkennung eine ursächliche Behandlung in nicht allzu vielen Fällen zuläßt. Die Mehrzahl fällt einer symptomatischen Schmerzbekämpfung anheim und erfordert dabei narkotische Mittel, naturgemäß dann mit der Gefahr der Gewöhnung und bei der psychopathischen Veranlagung gewisser Neuralgiker auch der Sucht. Ein Teil der Neuralgien ist der Injektionsbehandlung mit Lokalanästhetica oder der chirurgischen Exstirpation

oder Verödung von Ganglien oder Nervenstämmen zugänglich. Die Anwendung starker analgetischer Mittel ist bei dieser Gruppe vorübergehend wohl immer notwendig, aber nur als Notbehelf. Auf die Dauer bedeutet sie eine große Gefahr der Gewöhnung und Sucht, da die Entwicklung zwangsläufig zur sich steigernden Verwendung narkotischer Analgetica hinführt.

Eine andere Gruppe schwerster Schmerzzustände umfaßt die *Koliken* des Magendarmkanals, der Gallenwege und Harnwege. Auch die Geburtswehen gehören in diese Gruppe, ebenso ein Teil der Ulcusschmerzen. Ursache sind Spasmen der glatten Muskulatur, welche meist einen gewissen Rhythmus einhalten. Es bedarf keiner weiteren Ausführungen, daß diese muskulär bedingten Schmerzen durch Spasmolytica wie Atropin, Belladonnapräparate, Papaverin und viele andere zu behandeln sind. In schweren Fällen bei Steinkoliken wird die Kombination mit Analgetica der Opiumgruppe und deren Derivaten z. B. Dolantin nicht zu umgehen sein, aber auch da wird die Wirkung durch die spasmolytische Komponente wesentlich verstärkt und dadurch eine geringere Dosierung des Analgeticums ermöglicht. Die Wehenschmerzen erwiesen sich als am meisten resistent gegenüber analgetischer Beeinflussung, was bei ihrer physiologischen Bedeutung nicht verwunderlich ist.

Dem Kolikschmerz steht der *ischämische Schmerz* nahe, insofern als Gefäßspasmen dabei eine auslösende Bedeutung haben können. Die eigentliche ischämische Schmerzempfindung entsteht aber durch die Ernährungsstörung des befallenen Gewebes infolge Sauerstoffmangels. Spasmolytische Gefäßmittel sind in Fällen von *peripherem Gefäßverschuß* bei arteriellen Embolien, Endangiitis obliterans oder arteriosklerotischen Thrombosen oft gut wirksam; besonders große Dosen von Eupaverin (0,1—0,5 g) können intraarteriell gegeben bedrohliche periphere Gefäßverschlüsse lösen und dadurch mit der Gefahr der Gangrän auch den infamen Schmerz beseitigen, der sonst nur auf hohe Dosen von Opiaten, wenn überhaupt, anspricht. Die Wirkung beruht — wie angiographische Untersuchungen erkennen lassen — vor allem auf der Wiedereröffnung der reflektorisch verschlossenen Kollateralen. Über die Indikation und Wirkung der Sympathicolytica und Ganglienblocker in solchen Fällen ist ein abschließendes Urteil noch nicht möglich.

Beim *Herzinfarkt* ist der Schmerz gewöhnlich mit einem Vernichtungsgefühl gepaart. Spasmolytische Mittel sind wegen der schon nach kurzer Ischämie in dem arbeitenden Muskel entstandenen Gewebsläsion meist ohne ersichtliche Wirkung. Die Beseitigung des Schmerzes und Angstgefühles durch Analgetica ist schon aus humanen Gründen notwendig; dazu sind die stärkst wirksamen Mittel in entsprechend hoher Dosierung erforderlich. Nitroglycerin ist in diesem Stadium unwirksam. Die Beseitigung der Perception des Schmerzes wirkt sich gleichzeitig

lösend für zahlreiche nociceptive Reflexe aus, welche die Ernährungsstörung des Herzens begleiten. So ist die Schmerzstillung zugleich eine *aktive Maßnahme* von günstiger Wirkung auf das Grundleiden. In diesem Stadium werden auch gefäßerweiternde Mittel wirksam und unter gleichzeitiger antithrombotischer Behandlung mit hohen Heparindosen können entscheidende Erfolge zur Besserung der Herzdurchblutung erreicht werden, vorausgesetzt, daß die schädlichen Wirkungen des Schmerzes ausgeschaltet bleiben. Damit wird zugleich die weitere Behandlung mit Analgetica gewöhnlich entbehrlich.

Das Beispiel der Angina pectoris ist für das Schmerzproblem lehrreich: die Ausschaltung der Schmerzempfindung bedeutet *mehr als subjektive Erleichterung*: sie ist erst die Voraussetzung zu einer wirksamen Therapie der Durchblutungsstörung, da die mit dem Schmerz verbundenen nociceptiven Reflexe dieser Therapie entgegenstehen. Hier ist also die Schmerzstillung durch analgetische Mittel mehr als rein symptomatische Therapie.

Sehen wir uns nach weiteren Schmerzursachen um, so zeigt sich der *Entzündungsschmerz* als wichtige Gruppe. Der „dolor“ gehört zu den 4 Characteristica der Entzündung der alten Medizin. Er geht mit der Spannung des Gewebes durch Hyperämie und entzündlichem Ödem einher und hat zunächst einen ausgesprochen lokalen Charakter. Aber gerade beim Entzündungsschmerz läßt sich häufig eine Ausstrahlung in andere Gebiete beobachten, z. B. in die rechte Schulter bei Gallenblasenentzündung.

Die *Ausstrahlung* gehört zu den charakteristischen Merkmalen des *visceralen Tiefenschmerzes*. Es gehört dazu als assoziierte Erscheinung der Spasmus der Muskulatur, am bekanntesten in Gestalt der „défense musculaire“, hyperalgetische Zonen in den zugehörigen Hautsegmenten (HEADsche Zonen), Drüseneffekte, aber auch Schmerzübertragung auf entfernte Gebiete. Dieser „*übertragene Schmerz*“ (referred pain) ist Ausdruck einer segmentalen oder durch das Zentralnervensystem vermittelten Ausbreitung des ursprünglich lokalisierten Schmerzes. Wenn der übertragene Schmerz die Symptomatik beherrscht und der Schmerzursprung zurücktritt, z. B. die Schmerzen im linken Arm bei Durchblutungsstörungen des Herzens, so bedeutet das eine Unsicherheit oder Irreleitung für die Diagnostik und Therapie, die verhängnisvoll werden kann. Die Unterdrückung des lokalen Schmerzes durch Lokalanaesthetica läßt zugleich den übertragenen Schmerz verschwinden. Dieser läßt sich bei fortbestehender lokaler Ursache durch Lokalanästhesie nicht aufheben, höchstens zum Teil abschwächen. Nur ein übertragener Muskelspasmus schwindet durch Novocaininfiltration der befallenen Muskulatur.

Die *Lokalanästhesie* ist heute ein wichtiger Faktor in der Schmerzbekämpfung. Gelingt es, einen Circulus vitiosus zu unterbrechen, kann

der Effekt von überraschender Dauer sein, einerlei ob es sich um Infiltrations- oder Leitungsanästhesie oder Ausschaltung des Grenzstrangs oder des Ganglion stellatum handelt. Die Zeit erlaubt nicht, auf dieses interessante und sehr aktuelle Gebiet einzugehen.

Außer den genannten Typen kennt die Klinik zahlreiche andere Schmerzsyndrome. Ich nenne nur den großen Sammeltopf des *Rheumatismus*, welcher sehr verschiedene Erkrankungen des Bewegungsapparates unter dem Leitsymptom des rheumatischen „herumziehenden“ Schmerzes zusammenfaßt. Dieser läßt sich zum Teil als entzündlicher oder neuralgischer Schmerz definieren. Dazu kommen statisch bedingte und myalgisch-spastische Schmerzen. Auch der Knochen, besonders das Periost, kann — besonders bei ausgedehnten Tumoren — Sitz heftiger Schmerzen sein. Bei Prostata-, in geringerem Maße bei Brustkrebs sind diese Metastasen und ebenso die dadurch bedingten heftigen Schmerzen durch hochdosierte Gaben von weiblichem bzw. männlichem Sexualhormon auf Zeit zu beheben.

Schließlich müssen noch die primär im Zentralnervensystem entstehenden *zentralen* Schmerzen erwähnt werden, für deren Entstehung der Thalamus eine besondere Bedeutung besitzt. Die praefrontale Lobotomie nach MONIZ vermag in solchen oft jeder sonstigen Behandlung trotztenden Fällen zwar nicht den Schmerz zu beseitigen, aber eine völlige Gleichgültigkeit gegen den gefühlten Schmerz zu erzeugen, so daß der Patient nicht mehr darunter leidet. Eine *psychische* Schmerzbehandlung weniger eingreifender Art ist die mit verschiedenen Methoden der schulgemäßen oder laienhaften Psychotherapie durchgeführte Ablenkung oder Unterdrückung von psychogen entstandenen Schmerzen aller Art. Für den Großteil der organisch entstandenen Schmerzsyndrome ist eine solche Behandlung nicht wirksam, höchstens vorübergehend, weil bei langdauernden oder häufig wiederkehrenden Schmerzen eine psychische Beteiligung in Form von Angst oder exogener Depression entsteht, welche der Psychotherapie zugänglich sein kann. Gerade bei chronischen Schmerzen durch eine unheilbare Krankheit, z. B. einem in das Skelettsystem metastasierenden malignen Tumor, ist das Problem der Schmerzbeherrschung keineswegs nur ein pharmakologisches, sondern vielmehr ein ärztliches. Sie gelingt nur mit einem Mindestaufwand von analgetisch-narkotischen Mitteln, wenn gleichzeitig die psychische Führung des Kranken die Voraussetzung zu einer optimalen Wirkung der angewandten Mittel schafft. Die Gefahr der Gewöhnung und Sucht, die in solchen Fällen droht, kann so vermieden oder wenigstens hinausgeschoben werden.

Der kurze und zwangsläufig sehr lückenhafte Überblick über verschiedene Seiten des klinischen Schmerzsyndroms hat nicht nur verschiedene Gruppen in pathogenetischem Sinn, sondern dementsprechend

durchaus verschiedene Möglichkeiten der Behandlung ergeben. Die *Indikation für analgetische Mittel* im engeren Sinne wird dadurch begrenzt auf Schmerzen, welche pathogenetisch unklar oder nicht durch andere Mittel zu lindern sind oder auf die zusätzliche Anwendung in Kombination mit unmittelbar auf ihre Schmerzursache einwirkenden Mitteln (Beispiel: Morphin-Atropin bei der Gallensteinkolik). Die für eine solche *ungezielte* Schmerztherapie zweckmäßige Auswahl, die Dosierung und zeitliche Verteilung erfordert um so mehr Erfahrung, je chronischer und je schwerer das schmerzhafte Leiden ist.

Die Schmerzbekämpfung ist aber mehr als symptomatische Therapie. Bei der Besprechung des Herzinfarktes wurden bereits die sekundären nociceptiven Reflexe (GOLD u. Mitarb.¹⁴) erwähnt, welche die deletären Folgen des Schmerzes sind und mit Aufhebung der Schmerzempfindung verschwinden. Ähnlich wurden am Nierenkreislauf solche sekundären drosselnden Schmerzeinflüsse festgestellt (WOLF¹⁵). Schmerzeseitigung bedeutet ferner Beruhigung, Beseitigung der psychischen und körperlichen Unruhe, z. B. des Herzdekompenzierten, die sich so schädlich auf den Kreislauf auswirkt. So ließen sich viele Beispiele anführen, welche die engen Verbindungen vom Schmerz zur krankhaften Störung zeigen und die Schmerzbekämpfung als eine über die subjektive Erleichterung hinausgehende wichtige ärztliche Maßnahme aufzeigen, die unmittelbar in das krankhafte Geschehen eingreift.

Contraindikationen, die nicht im Mittel begründet sind, bestehen gegen die Schmerzausschaltung bei abdominalen chirurgischen Komplikationen wegen möglicher Verschleierung der Diagnose, z. B. bei Darmperforation, Ileus, wobei unverzügliche Laparotomie erforderlich ist. Die übrigen Gegenindikationen sind nur durch Nebenwirkungen der analgetischen Mittel bedingt.

Im Gegensatz zu den experimentellen Methoden der Schmerzprüfung ist die Messung eines aktuellen Schmerzes nur wenig geübt worden. Sie wird ermöglicht durch die *vergleichende Dolorimetrie* von HARDY, GOODELL und WOLFF¹⁶, wobei ein überschwelliger Schmerzreiz durch strahlende Wärme auf einen umschriebenen Bezirk der Stirn gesetzt wird, der eben den vorbestehenden Schmerz zum Erlöschen bringt und meßbar ist. Von zwei gleichzeitigen Schmerzen wird nur der stärkere gespürt. Im ganzen lassen sich so bis zu 22 verschiedener Schmerzintensitäten subjektiv bei Übung unterscheiden.

Das subjektive Bewußtseinsphänomen, welches Schmerz heißt, zeigt die objektiven Eigentümlichkeiten der Reflexvorgänge: Latenz, Nach-erregung, Irradiation besonders bei Tiefenschmerz, Lokalisation, Summation unterschwelliger Reize, Konvergenz, Bahnung durch Schmerzvorstellung, Hemmung, Ermüdung, Erregbarkeitsänderung, Umstimmung (EBBECKE¹⁷) und ist dadurch als zentralnervöser Vorgang gekennzeichnet. Die zeitliche und örtliche Übereinstimmung zwischen Reiz und Reaktion ist ungenau. Die individuelle Schmerzempfindlichkeit wird durch die

wechselnde Ansprechbarkeit auf die zahlreichen fördernden und hemmenden, ins Zentralnervensystem gelangenden Reize bestimmt: daraus formt sich das Schmerzerlebnis mit seinen Abwehr- und Fluchtreaktionen, seinen Ausdrucksbewegungen, welchen primitive archaische Schemen zugrundeliegen. An diesen zentralnervösen Schmerzstellen greifen die *Analgetica* an. Ihre meßbare Wirkung am Menschen besteht in Erhöhung der *Perceptionsschwelle* für Schmerz. In therapeutischen Dosen hat SCHNEIDER in zusammen 40 Versuchen mit Polamidon, Dolantin, Morphin, Cliradon, Dromoran keine Änderung der *Reaktionschwelle* beim psychogalvanischen Reflex gefunden. Bei höheren Dosen und mit anderen Methoden sind solche Änderungen gefunden worden. Diese gehen den Änderungen der Empfindungsschwelle nicht parallel, im Gegenteil nach Morphin erniedrigt sich die periphere Schwelle bei Erhöhung der zentralen (WOLFF und Mitarb.⁷).

Die nur subjektiv zu beurteilende Schmerzperception wird durch Veränderung der Konzentrationsfähigkeit, Ermüdung, Gewöhnung, Ablenkung stark beeinflusst. Jede Schwester kennt die suggestive Wirkung einer Leerspritze; bekannt sind die hysterischen Analgesien seit Mutius Scaevola oder die Schmerzlosigkeit von Verwundungen in der Hitze des Gefechtes. Mit Erniedrigung der Schmerzschwellen ist die entzündliche Hyperämie an Haut und Schleimhäuten verbunden. Durch Ultraviolettbestrahlung oder Röntgenbestrahlung kann über das Erythem die Schwelle bis zu $\frac{1}{2}$ erniedrigt werden. Bekannt ist das wehe Gefühl (soar throat) bei Entzündung der Schleimhaut der oberen Luftwege. In hyperalgetischen Zonen findet sich stets eine Verminderung der Perceptionsschwelle für Schmerz. Diese kann auch durch suggestive Therapie, z. B. Hypnose nach beiden Seiten erheblich verschoben werden.

Bei der Beurteilung der Wirkung der Analgetica müssen diese Möglichkeiten, einschließlic der psychischen Wirkung, berücksichtigt werden. Der Schmerz ist ein seelisches Erlebnis. Kein Dichter hat das so prägnant ausgedrückt wie WILHELM BUSCH für das Zahnweh: „Doch einzig in der engen Höhle des Backenzahns verweilt die Seele.“

Die Analgetica sind Mittel, welche Schmerzherabsetzung ohne gleichzeitige Beeinflussung des Bewußtseins sozusagen „elektiv“ bewirken. Wie wir gehört haben und zu erwarten ist, besitzen aber alle Analgetica je nach der Dosierung erhebliche *Nebenwirkungen*. Diese sind gerade bei den stärksten Analgetica am bedenklichsten: Gewöhnung und Suchtgefahr. Wir müssen deshalb in der Klinik eine Art *Stufenleiter* der Verwendung der verschiedenen Gruppen der Analgetica einhalten, welche durch die Art und Intensität, die Dauer vor allem des Schmerzes unter Berücksichtigung der Prognose des Grundleidens bestimmt wird und je nach der analgetischen Wirkung der verwandten Mittel nach oben oder unten beschritten werden kann. Diese etwas schematische Stufenleiter

geht von den sogenannten Antipyretica über ihre Kombinationen mit Barbitursäuren zur stärksten Gruppe der Opiate und ihrer Abkömmlinge, die uns heute speziell beschäftigt.

Die Gruppe der *Antipyretica* umfaßt die Salicylate, die Pyrazolone, Phenacetin, gelegentlich Chinin und viele Kombinationen dieser Mittel, zum Teil mit Einbeziehung von Codein und Coffein. Die Verbindung von Temperatursenkung bei Fieber mit der analgetischen Wirkung beruht auf dem Angriff an den zentralen Regulationsstellen. Schmerz- und Temperatursinn sind anatomisch und funktionell eng verbunden. Die *Antipyrese*, einst eine wichtige Indikation, ist heute im klinischen

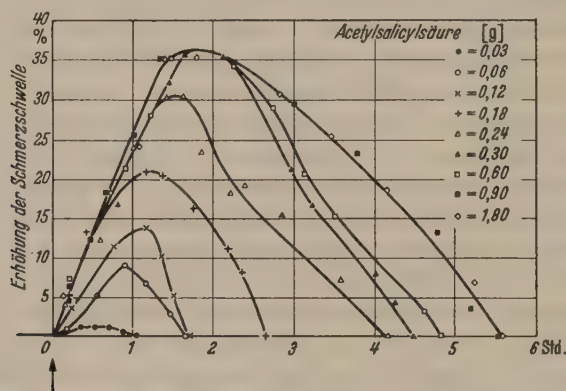


Abb. 1. Zeitwirkungskurve f. Acetylsalicylsäure (aus Pain, S. 66). (Ordinate = % Erhöhung der Schmerzschwelle).

Denken stark in den Hintergrund getreten. Die Mittel dieser Gruppe sind in der heutigen Praxis mehr Analgetica als Antipyretica. Sie wirken auf die hypothalamischen Temperatur- und vielleicht auch Schmerzzentren.

Die rein analgetische Wirkung läßt sich durch Erhöhung der Empfindungsschwelle für Schmerz nachweisen (WOLFF u. Mitarb.¹⁸), sowohl bei einmaliger Gabe hier im Falle des Aspirins, wie auch bei häufigen kleinen Gaben (Abb. 1). Die entgegengesetzte Angabe von IVY¹⁹ trifft offenbar nicht zu. Bei der Harmlosigkeit dieser Mittel ist die Verteilung kleiner Dosen zur Erhaltung der Wirkung über längere Zeit für diese Gruppe angezeigt (Abb. 2). Wie jeder an sich selbst erprobt hat, können diese Mittel bei Schmerzen aller Art vom rheumatoiden Muskelschmerz bis zur üblen Migräne ausgezeichnet helfen; doch reicht ihre Wirkung bei schweren Schmerzzuständen z. B. Koliken nicht aus. Ihre Nebenwirkungen sind nicht immer harmlos, besonders zu nennen sind allergische Exantheme und vor allem die Gefahr der Agranulocytose bei Pyramidon — eine Gefahr, welche bei uns im Gegensatz zu Amerika

gering zu veranschlagen ist. Zwei injizierbare Präparate der Pyrazolonreihe sollen wegen ihrer vorzüglichen Eigenschaften kurz erwähnt werden: Novalgin und neuerdings Irgapyrin (WILHELMI²⁰). Die Injizierbarkeit ist bei Schwerkranken zur raschen Wirkung wesentlich und stellt sie in den Augen des Kranken in eine Reihe mit den stark wirkenden Opiaten.

Die *Kombination* mehrerer Antipyretica hat sich als gut bekömmlich erwiesen. Daß eine wirkliche Potenzierung der Wirkung eintritt, nehme ich nicht an, wohl aber eine Verminderung unangenehmer Nebenwirkungen. Durch Einführung von Coffein wird die Wirkung besonders bei Kopfschmerzen erhöht, durch Codein bei Erkältung der Hustenreiz und das wunde Gefühl der hyperaemischen Schleimhäute gemildert, die sedative Wirkung ohne die Gefahr der Gewöhnung verstärkt.

Als nächst stärkere Stufe der analgetischen Wirkung ist die *Kombination* des Pyramidons oder anderer Antipyretica mit Barbitursäure-

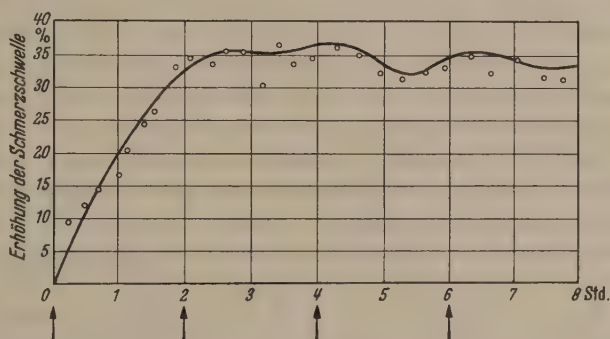


Abb. 2. Wirkung wiederholter Gaben von 0,3 g Acetylsalicylsäure in 2h Intervallen auf die Perceptionsschwelle für Schmerz.

derivaten zu bezeichnen. Der Prototyp ist das *Veramon*. Gerade dieses ist viel mißbräuchlich verwendet worden und hat durch seinen 28% igen Veronalgehalt manchen Suicid verschuldet. Ungefährlichere Barbitursäureverbindungen, wie sie im Allional und Optalidon u. a. vorliegen, sind vorzuziehen. Diese Mittel sind vorzügliche Analgetica von weitgehender Unschädlichkeit.

Die letzte Gruppe sind die *stark wirkenden* Analgetica. Die Analgesie ist ein Teil ihrer stärkeren narkotischen Wirkung und kann durch entsprechende Dosierung auf die höchsten erreichbaren Grade gesteigert werden, wenn andere narkotische Wirkungen in Kauf genommen werden. Dies ist Vorteil und Nachteil zugleich. Durch strenge Indikationsstellung, durch erfahrene Handhabung und genaue Überwachung der Dosierung sind die Nachteile zu beherrschen, besonders aber durch die *Auswahl der Mittel*.

Auf der einen Seite steht *Morphin* und eine Reihe gleichartig wirkender Mittel, deren praktisch wichtigste Pantopon, Eukodal, Dilauidid und Dicodid sind, auf der anderen die seit 1939 entwickelten neuen, stark

wirkenden Analgetica Dolantin, Polamidon und einige andere. Die Morphingruppe braucht heute im einzelnen nicht besprochen zu werden, doch bedarf es einer Abgrenzung ihrer Indikation gegenüber den neuen Mitteln. Die Wirkung besteht in Analgesie ohne Veränderungen anderer Sinnesempfindungen (WOLFF und Mitarb.). Die Schmerzherabsetzung durch Morphin erfolgt auf 3 Wegen: 1. durch Erhöhung der Schmerzschwelle und Herabsetzung der Perception, 2. durch Lösung des Schmerzes aus dem gewohnten Ablauf (wie Leucotomie), 3. durch die Schlafwirkung. Der Unterschied der Mittel liegt weniger in der Schmerzwirkung als in den Nebenwirkungen der Morphingruppe: die sedative in größeren Dosen betäubende oder schlafmachende Wirkung, die starke Dämpfung der Atmung und des Hustens, die bei längerem Gebrauch entstehende Euphorie, wozu als Schattenseiten die Gewöhnung, die Abstinenzerscheinungen bei Entziehung und schließlich die Sucht kommen können.

Es gibt chronische Schmerzzustände, bei welchen diese Schattenseiten kaum mehr ins Gewicht fallen: bei unheilbaren Leiden verschiedener Art mit kurzfristig begrenzter Lebensdauer. Hierbei ist andererseits eine intensive Analgesie verbunden mit Betäubung und Euphorie eine unschätzbare Hilfe. Deshalb wollen wir auf die Morphingruppe bei dieser Indikation *nicht* verzichten.

Bei einer kurzfristigen Behandlung mit Morphin braucht beim psychisch Gesunden Gewöhnung und Sucht nicht befürchtet zu werden. In Fällen, in welchen neben der Schmerzlinderung die allgemeine Beruhigung im Vordergrund steht, z. B. bei Herzinfarkt oder bei schwer Herzkompensierten mit Angstzuständen und Dyspnoe oder bei cardialem Asthma bleibt Morphin das Mittel der Wahl, welches unbedenklich gegeben werden kann und soll.

Doch sind dies umschriebene Indikationen, die streng beachtet werden müssen. Die *postoperative* Schmerzbehandlung gehört sicher nicht dazu, ebenso der Großteil der früher mit Morphin behandelten Schmerzzustände. Vor allem ist davor zu warnen, chronisch recidivierende Neuralgien, chronisch Ulcusranke oder ähnliche Zustände mit guter Lebensprognose mit Morphin zu behandeln, denn solche psychisch gewöhnlich veränderten Menschen sind die Kandidaten für die iatrogen erzeugte Sucht.

Die Gruppe der aus dem Morphin entwickelten *synthetischen* Analgetica, hat eine viel weitere Indikation als das Morphin: die Schmerzstillung im engeren Sinn, soweit nicht die antipyretischen Mittel oder ihre Kombinationen dazu ausreichen; erwünschte Nebenwirkungen, z. B. die Lösung von Spasmen, werden die Auswahl im einzelnen oder die Kombination mit anderen Mitteln bestimmen.

Das Urteil über diese — abgesehen von Dolantin — erst seit wenigen Jahren oder kürzer verwandten Mittel ist für den Praktiker, auch in einer Klinik, nicht leicht zu fällen. Die klinischen Arbeiten, welche darüber vorliegen, sind zwar schon zahlreich, aber meist reine Erfahrungsberichte über 50, 100 oder 200 Fälle ohne kritisch vergleichende Wertung. Sie zeigen, daß mit dem geprüften Analgeticum günstige

Wirkungen erzielt wurden, in vereinzelten Fällen nach langfristiger Behandlung auch eine gewisse Gewöhnung eintrat. Nur wenige Arbeiten versuchen eine quantitative Erfassung der analgetischen Wirkung vergleichend durchzuführen. Auf diese Arbeiten möchte ich später kurz eingehen

Dolantin, seit 12 Jahren nach den einführenden Arbeiten von EISLEB und SCHAUMANN²², DIETRICH²³, SCHÄFER²⁴ u. a. in der Hand des Arztes, ist ein gesicherter Besitz unseres Arzneischatzes geworden. Es vereinigt die analgetische Morphinwirkung mit einer guten spasmolytischen Wirkung, ähnlich Papaverin. Die narkotischen Eigenschaften des Morphins sind stark abgeschwächt vorhanden. Die rasche Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, die Applikationsmöglichkeit in jeder Form, die gegen Morphin herabgesetzte Neigung zur Gewöhnung machen Dolantin zu einem brauchbaren Mittel. Es wird an Stelle von Opiaten vor allem bei spastisch bedingten schweren Schmerzzuständen zur Anwendung gelangen, wie Steinkoliken der Gallen- und Harnwege, bei Darmkoliken, auch bei schweren stenocardischen Zuständen, bei tabischen Krisen, schwerem Krampfhusten und ähnlichem. Die Einzeldosis für den Erwachsenen liegt zwischen 0,05 und 0,15, im Durchschnitt bei 0,1 g; die Wirkungsdauer beträgt 5—6 Std. Die Indikationsstellung ist deshalb gegenüber Morphin nicht sehr wesentlich erweitert, es vermag aber, an Stelle von Morphin gegeben, die Therapie ihrer Gefahren in gewissem Maße zu entkleiden.

Unter vielen ähnlichen Stoffen wurde 1942 das Versuchspräparat 10720, ein *oxy-keto-Dolantin* (Ketobemidon) in Hoechst geprüft, aber nicht freigegeben. Diesem Präparat entspricht das *Cliradon* der Ciba, welches durch GROSS und MEIER 1949²⁵ pharmakologisch, durch BERNSTEIN²⁶ klinisch eingeführt wurde. Aus den inzwischen vorliegenden Veröffentlichungen (BLANKE²⁷, LINDER und VOLLMAR²⁸, BERNISMEIER und HEINE²⁹, LIESSEM³⁰) wird die morphinähnliche Wirkung bestätigt, wobei die Analgesie stärker, die Atmungsdepression geringer als bei Morphin ist. Die übrigen Wirkungen des Morphins sind abgeschwächt vorhanden, vor allem die sedativ-einschläfernde und euphorisierende Wirkung. Cliradon steht dem Morphin wohl näher als dem Dolantin. Einzelne Fälle von Gewöhnung und Sucht sind bekannt geworden. Die Dosierung von 0,005—0,01 g entspricht etwa 0,01 Morphin. Nausea, Erbrechen, Kollaps sind seltene Nebenwirkungen. Die analgetische Wirkung wird als doppelt so groß gegenüber Morphin, 8—10 mal derjenigen des Dolantins angegeben. Cliradon wird bei schweren Schmerzen, wenn Opiate versagen, empfohlen. Eine wesentlich weitere Indikation als die der Opiate kann ihm nicht zugebilligt werden, wobei die gleichen Vorsichtsmaßregeln gegen Mißbrauch beachtet werden müssen. Als synthetisches Mittel mit starker analgetischer Wirkung ist sein Platz neben den Opiaten.

Aus der Gruppe der von GREWE 1946³¹ dargestellten *Morphinane* ist das pharmakologisch von FROMHERZ³² bearbeitete 1-Tartrat des 3-oxy-

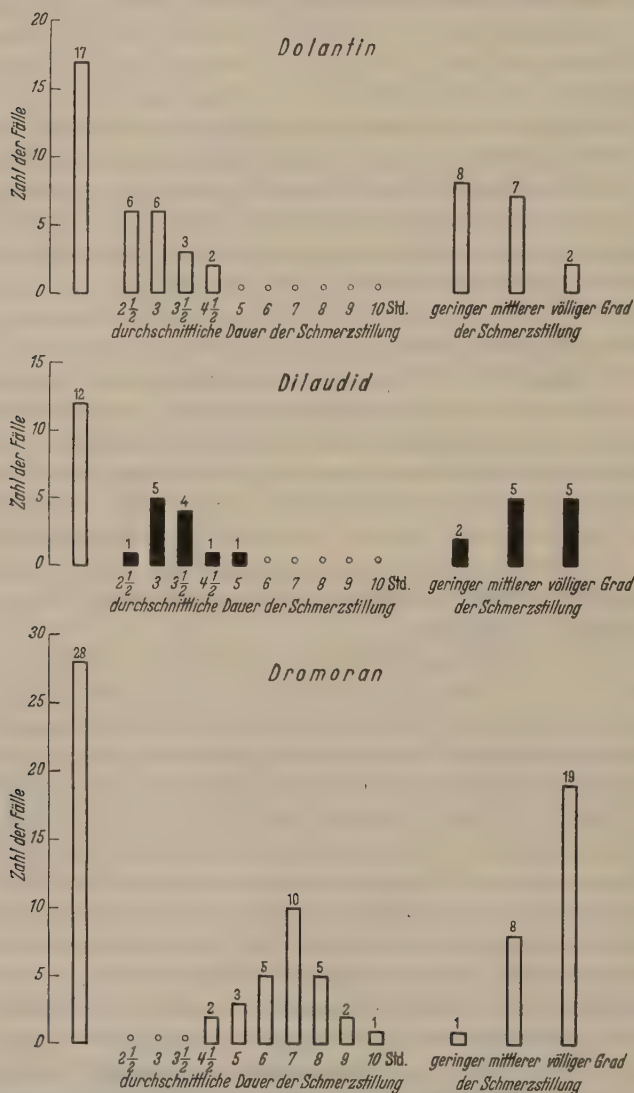


Abb. 3. Vergleich der Wirkungsdauer und Wirkungsstärke von Dolantin (75–100 mg), Dilaudid (5 mg), und Dromoran (5 mg) (Na 2206) (n. CURRERI, GALE u. DICKIE).

Methylmorphinan-*Dromoran* ein wirksames Analgeticum für schwere Schmerzzustände. Nebenwirkungen in Form von Nausea, Schweißen, Herzklopfen sind manchmal vorhanden; die analgetische Wirkung ist

4mal größer und dauert 2mal länger als beim Morphin (RADNELL und LEHMANN³³), die antidiuretische Wirkung an Hunden (SIEGEL³⁴) ist geringer, die Dauer der Wirkung verglichen mit Dilauidid und Dolantin verlängert, nämlich 6—8 Std (JAGGARD u. Mitarb.³⁵). Als Dosis werden entsprechend dem Dilauidid 2 mg zur Injektion, in Tabletten 1,3 mg 2—4mal tgl. angegeben. Die klinischen Erfahrungen sind noch nicht groß. Bisher hat Dromoran sich bei inoperablen Carcinomen (SMITH³⁶) und zur Nachbehandlung nach großen Thoraxoperationen (CURRERI u. Mitarb.³⁷) bewährt. Gewöhnung wurde bisher entsprechend Morphin an Ratten beobachtet (RANDELL³³). WILKINS fand in einer sorgfältigen Studie an über 1000 Operierten im Vergleich zu Morphin keinen wesentlichen Wirkungsunterschied des Dromoran, weder nach Dauer der Wirkung noch nach Erholungszeit. Die Zukunft kann erst entscheiden, ob dem Dromoran durch seine langdauernde Wirkung gegenüber Opiaten entscheidende Vorteile zukommen.

Interessant sind vergleichende Untersuchungen der

analgetischen Wirkungen verschiedener der bisher besprochenen Mittel. Bei der Behandlung der 67 Fälle nach eingreifenden Thoraxoperationen von CURRERI, GALE und DICKIE³⁷ wurden Dolantin (75—100 mg), Dilauidid (5 mg) und Dromoran (5 mg) bezüglich Wirksamkeit und Wirkungsdauer verglichen. Während sich zwischen Dolantin und Dilauidid keine erhebliche Unterschiede ergaben, wirkte Dromoran erheblich stärker und länger (Abb. 3). Bei intravenöser Zugabe zur Lachgasnarkose fanden BROTMAN, CULLEN und WILKENS³⁸ in 50 Fällen bei durchschnittlicher Narkosedauer von 3 Std als Erhaltungsdosis 25—50 mg Dolantin, 2,5—5,0 mg Morphin oder 1,3—3,0 mg Dromoran notwendig. Die Atmungsdepression war bei Dromoran am stärksten. Die Erholung erfolgte gleichmäßig rasch, doch hielt die analgetische Wirkung nach Morphin und Dromoran in $\frac{1}{2}$ der Fälle noch 24 Std postoperativ vor, wesentlich länger als nach Dolantin. Schließlich sei noch die vergleichende Messung der visceralen Schmerzschwelle bei Erhöhung des Durchspülungsdruckes der Gallenwege durch GAENSLER⁹ für Morphin, Dolantin und Codein gezeigt (Abb. 4). Dabei zeigt sich die analgetische Wirkung, gemessen in Millimeter Wasserdruck von 10 mg Morphin bei den verschiedenen

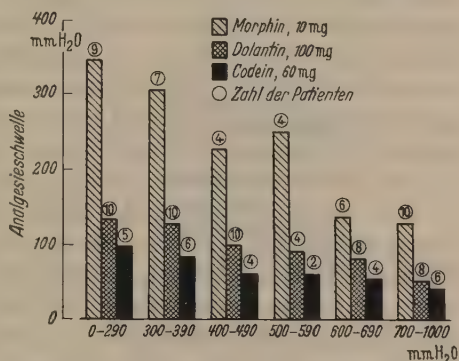


Abb. 4. Viscerale Schmerzschwelen, geprüft durch Erhöhung des Durchspülungsdruckes der Gallenwege nach 10 mg Morphin, 100 mg Dolantin (Meperidin) und 60 mg Codein.

Empfindungsstufen am höchsten, mit Abstand folgt Dolantin (100 mg) und Codein (60 mg).

Der Wert solcher vergleichenden Untersuchungen ist von vielen Voraussetzungen abhängig. Die Resultate sind nicht einheitlich. Die Zahl der Fälle, ihre Vergleichbarkeit, ihre Zuverlässigkeit bezüglich der verlässlichen Schmerzangabe, die Methode der Dolorimetrie, die Gewöhnung, die ausschließliche Gabe und die Dosis des zu prüfenden Mittels sind die wichtigsten Bedingungen. Es ist wichtig, daß man sich über die Schwierigkeiten solcher Untersuchungen am kranken Menschen klar wird, da diese für die Beurteilung der Analgetica wichtig und für die Indikationsstellung entscheidend sind und in größerem Umfang durchgeführt werden müssen. Dolantin schneidet bei den angeführten Untersuchungen hinsichtlich seiner analgetischen Wirkung und deren Dauer gegenüber Morphin, Dilauidid und Dromoran nicht sehr günstig ab, woraus die unterschiedliche Wirkung gegenüber Opiaten hervorgeht, während Dromoran diesen offenbar sehr nahe steht.

Das wichtigste und am wenigsten morphinähnliche Analgeticum dieser Gruppe ist das von EHRHART und SCHAUMANN³⁹ geschaffene Präparat Hoechst 10820, das *Polamidon*, welches sich — in Deutschland erst seit wenigen Jahren erhältlich — in zunehmendem Maße in der Therapie wie schon vorher in USA einen gesicherten Platz erworben hat. Die klinische Literatur ist dementsprechend nicht nur im amerikanischen sondern auch schon im deutschen Schrifttum groß. Die Angaben von EHRHART u. SCHAUMANN in der einführenden deutschen Arbeit 1949 bezeichnen Polamidon in seiner analgetischen Wirkung an Tieren als dem Morphin gleichwertig, dem Dolantin 7 mal überlegen. SCOTT u. Mitarb.⁴⁰ fanden es sogar stärker analgetisch als Morphin. Die Dauer der Schmerzwirkung übertrifft diejenige von Morphin und Dolantin. Dagegen tritt die spasmolytische Wirkung zurück, so daß sie bei analgetisch gleich wirksamen Dosen nur $\frac{1}{10}$ oder weniger verglichen mit Dolantin beträgt. Die Depression der Atmung ist bei höheren Dosen morphinartig, bei kleineren von 10 mg beim Menschen noch fehlend (ISELL⁴¹). Da zur Schmerzlinderung bei der Geburt größere Gaben erforderlich sind, ist die Atmung des Neugeborenen gehemmt (PRESCOTT und RANSON⁴²), was zugleich mit der geringen spasmolytischen Wirkung auf die Cervix uteri Polamidon für die Geburtshilfe weniger als Dolantin geeignet macht. Die Wirkung des Polamidons auf den Kreislauf ist gering außer Bradycardie in hohen Dosen (SCOTT und CHEN⁴³), der Hustenreflex wird stark unterdrückt. Nebenwirkungen in Form von Schwindel, Nausea oder Erbrechen treten selten ein und lassen sich durch horizontale Lage vermeiden. Die euphorisierende Wirkung fehlt oder ist gering, ebenso die damit verbundene Gewöhnung. Wichtig ist die gute orale Wirkung, welche bezüglich Raschheit und Intensität der parenteralen kaum nach-

steht. Somit stellt Polamidon ein Mittel dar, dessen analgetische Wirkung gegenüber anderen, besonders narkotischen Eigenschaften stark und mehr als bei allen bisher besprochenen starken Analgetica in den Vordergrund gerückt ist. Die Dosierung ist 5—10 mg in Ampullen und Tabletten, doch wirken bereits Tabletten mit 2,5 mg analgetisch.

Vergleichende Untersuchungen des Verhaltens der Perceptionsschwelle für Schmerz beim gesunden Menschen mit der Methode von HARDY und WOLFF, von CHRISTENSEN und GROSS⁴⁴ ergaben eine deutlich verstärkte Wirkung mit zunehmender Dosis von Polamidon zwischen 1,25—5,0 mg, wobei noch nach 6 Std die Wirkung nicht ab-

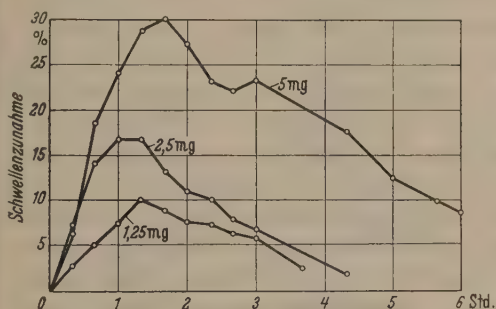


Abb. 5.

Wirkungsstärke und Dauer steigender subcutaner Polamidongaben (1,25; 2,5 und 5 mg) (CHRISTENSEN und GROSS).

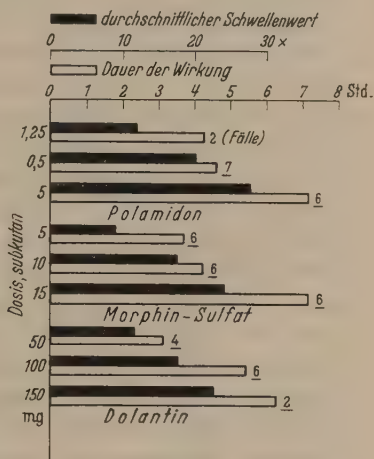


Abb. 6.

Vergleich der % Erhöhung der Schmerzschwelle und der Wirkungsdauer nach Morphin (10 mg), Dolantin (50 mg) u. Polamidon (2,5 mg). (CHRISTENSEN u. GROSS).

geklungen war (Abb. 5). Die Kurven zeigten nach 2,5 mg bei 7 Personen weitgehende Übereinstimmung. Der Vergleich der Prozenzterhöhung der Schmerzschwellen und der Wirkungsdauer zeigt für beide eine Überlegenheit des Polamidons gegenüber den 3—4fachen Dosen von Morphin und den 30—40fachen von Dolantin. Die Kombination mit Scopolamin oder Atropin verbessert die Wirkung nicht, sondern verschlechterte sie sogar. HEWER und KEELE¹³ fanden mit der Methode des ischämischen Muskelschmerzes als Schwellendosis für die Analgesie bei 3 Versuchspersonen bei Morphin 0,002—0,35 mg, bei Dolantin 1,0—7,5 mg, Polamidon 0,1—0,3 mg. Die Methode erlaubt 10 Schmerzgrade zu unterscheiden, ergibt aber wesentlich stärkere Schwankungen der Empfindlichkeit als das HARDY-WOLFF-GODELLSche Verfahren. Bei der Prüfung des visceralen Schmerzes durch GAENSLER an Gallenfistelträgern ergab sich die günstigste Kurve für Polamidon bezüglich Höhe und Dauer der Wirkung; diese ist derjenigen des Morphins deutlich überlegen, wie die Abb. 7 zeigt.

ISBELL und VOGEL⁴¹ fanden mit der HARDY-WOLFF-Methode bei einmaliger Gabe von 5 mg Polamidon die gleiche analgetische Wirkung wie nach 10—15 mg Morphin, und zwar bei Ungewöhnten wie bei früheren Morphinisten. Die Atmungswirkung des Polamidons (10 mg), gemessen an der Zunahme des Atemvolumens bei Einatmung 5% CO₂-O₂-Gemische, betrug im Durchschnitt bei Gesunden 0,93 gegen Morphin (10 mg) = 1, Dolantin (100 mg) 1,16. Wesentlich geringer war mit 0,5 die Wirkung von Isoamidon (10 mg) (Hoechst 10582). SCHWAIGER und

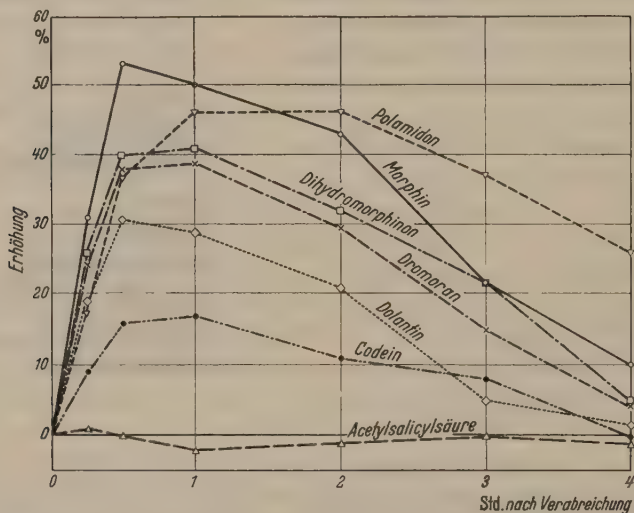


Abb. 7. Mittlere Zeit- und Wirkungskurven in % der Schwellenzunahme als Mittelwerte von 7 Versuchen mit verschiedenen Analgetica (ISBELL u. VOGEL), (Methadon = Polamidon, Meperidin = Dolantin).

BACH⁴⁵ fanden bei 3 mg Polamidon eine geringe Erregung der Atmung, gemessen am Minutenvolumen, nach 5 mg bereits einen geringen depressiven Einfluß, der bei 10 mg stärker wird und bei einem Maximum nach ½ Std 5—6 Std nachweisbar ist. Die starke Wirkung von 15 mg Polamidon entsprach derjenigen von 20 mg Morphin.

Die mit exakten Messungen am Menschen vorgenommenen mit verschiedenen Methoden durchgeführten Untersuchungen genügen, um die ausgezeichnete analgetische Wirkung des Polamidons gegenüber allen anderen Analgeticis, selbst Morphin, zu beweisen. Bei größeren Dosen muß die lähmende Wirkung auf die Atmung beachtet werden. Dem entsprechen auch die praktischen Erfahrungen, die in großer Zahl und über genügend lange Beobachtungszeit vorliegen.

Im deutschen Schrifttum wird die ausgezeichnete analgetische Wirkung bei Koliken der Gallen- und Harnwege, bei arteriellen Durchblutungsstörungen, bei Pleuritis und Schmerzzuständen aller Art (BAUN-

HOFF und SCHÜRMEYER⁴⁶, REMY⁴⁷, BECHER und WOLFF⁴⁸, MOHR und BECKER⁴⁹), auch bei postoperativen Schmerzen (SCHWAIGER und BACH⁴⁵, BAUER⁵⁰) bestätigt. Nebenwirkungen, vor allem Nausea, wurden in 5% etwa bei vegetativ Labilen beobachtet und waren durch Liegen nach der Einnahme des Mittels vermeidbar. Von Gewöhnung wurde vereinzelt nach längerem Gebrauch bei Krebskranken berichtet, manchmal mußte wegen nicht ausreichender Analgesie auf Morphin übergegangen werden. POPKIN⁵¹ fand bei ischämischen Ruheschmerzen — jedoch nicht bei intermittierendem Hinken — eine günstige Wirkung des Polamidons ohne Beeinflussung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, Atmung und Temperatur. Das Gesamtbild der klinischen Beurteilung, in das ich meine eigenen Erfahrungen einschließen kann, ist ein durchaus günstiges: Polamidon ist ein ausgezeichnetes Schmerzmittel mit langdauernder Wirkung ohne wesentliche störende Nebenwirkungen und mit nur geringer Neigung zur Gewöhnung. Zu beachten ist bei höherer Dosierung die Herabsetzung der Atmung, welche erwünscht (cardiale Dyspnoe, cardiales Asthma) oder unerwünscht sein kann (RANSOM⁵², SOEHRING⁵³). Die Dosis von 5 mg ist zur vollen Schmerzwirkung in der Regel ausreichend. Steigerung der Dosis durch Gewöhnung ist meist erst nach Wochen notwendig. Euphorie wird nach großen Dosen beobachtet, welche bei der klinischen Anwendung nicht erreicht werden. Contra-indikationen gegen Polamidon bestehen nicht, außer bei unklaren akuten Bauchschmerzen, bei welchen jedes Analgeticum zunächst unzuverlässig erscheint. Polamidon darf als dasjenige Analgeticum bezeichnet werden, welches bisher die größte analgetische Wirksamkeit mit den geringsten narkotischen Nebenwirkungen und einer stark zurücktretenden Neigung zur Gewöhnung verbindet.

Eine wichtige Frage ist im Zusammenhang mit der Arzneimittelgesetzgebung die *Gewöhnung* und *Sucht*. Die Neigung zur Gewöhnung ist schon bei Dolantin wesentlich geringer als bei Opiaten, aber sie ist zweifellos gegeben, ebenso bei Cliradon und Dromoran. Diese Mittel sind dem verschärften Rezepturzwang unterworfen. Für Polamidon gilt dies zwar in USA, aber nicht bei uns. In der Tat ist die Gefahr der Gewöhnung und Sucht bei Polamidon von der ganzen Gruppe am geringsten, aber es läßt sich nach den Mitteilungen der Literatur nicht bezweifeln, daß auch Polamidon gelegentlich zur Sucht führen kann. Fälle von echter primärer Polamidonsucht sind nur ganz vereinzelt beschrieben worden (PIECK⁵⁴, ZUTT⁵⁵, SATTES⁵⁶, BECKER⁵⁷). Häufiger wurden Morphinisten, welche zur Entziehung von Opiaten auf Polamidon umgestellt wurden, Polamidon-süchtig (ISELL⁵⁸). Die Erscheinungen der Sucht sind vor allem Antriebsverarmung, Interesselosigkeit, Apathie. Die Gefahr der Sucht liegt bei Polamidon weniger in der Erzeugung von Euphorie, als in seiner sedativen Wirkung. Vor allem ISELL u. Mitarb.^{59, 60} haben die

Gewöhnung an Arzneimittel eingehend untersucht. Zur Sucht gehört die an die Person gebundene psychopathologische Voraussetzung, das Milieu, wobei die „Ansteckungsgefahr“ für Jugendliche durch Umgang mit Süchtigen betont wird. Die Entziehungserscheinungen nach Polamidongewöhnung sind qualitativ denen nach Morphin ähnlich, aber sie sind milder und treten viel langsamer ein (ISELL⁵⁸). Dafür halten sie länger an und schwächen den Patienten erheblich (Abb. 8). Die Entwöhnung

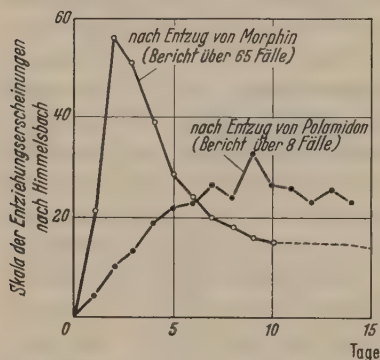


Abb. 8. Schwere der Entziehungserscheinungen nach Absetzen von Morphin und Polamidon bei Gewöhnten (ISELL u. VOGEL). (Skala von HIMMELSBACH).

von Dolantin verläuft dagegen ziemlich rasch und milder als nach Morphin. Eine besondere Bedeutung besitzt Polamidon für die Entziehungskur bei Morphinisten. ISELL und VOGEL⁴¹ bezeichnen es als das Mittel der Wahl. Durch 10tägige Behandlung mit absteigenden Dosen von Polamidon lassen sich die Erscheinungen der Morphinabstinenz mildern oder beseitigen (ISELL, SCHADER⁶¹). Die Dosierung des Polamidons soll 1 mg je 4 mg Morphin betragen. Nach dieser Entziehungszeit folgt dann die allgemeine, speziell psychische Behandlung. Die günstige Beeinflussung der

Morphinabstinenzsymptome nach einer Skala von HIMMELSBACH⁶² durch ein- und mehrmalige Polamidongaben und ihre Dauer zeigen die Versuche von ISELL und VOGEL.

Überblickt man diese Ergebnisse, so darf an der grundsätzlichen Fähigkeit des Polamidons wie der anderen starken Analgetica zur Erzeugung von Gewöhnung und Sucht nicht gezweifelt werden. Es besteht offenbar eine enge Beziehung zwischen der zentralen analgetischen und sedativen Wirkung und der Neigung zur Gewöhnung und Euphorie und zur Erzeugung von Abstinenzerscheinungen bei plötzlichem Entzug, welche durch die funktionelle Struktur des nervösen Zentralorgans bedingt ist. Das gilt nicht nur für die Morphingruppe, sondern auch für die Barbiturate, welche im Grund von ISELL wegen ihrer weiten Verbreitung für gefährlicher angesehen werden als die Opiate. Die weite Verbreitung in USA ist auch der Grund der strengen Verordnungsvorschriften bei Polamidon, obwohl ISELL selbst auch bei monatelanger Polamidonbehandlung (35—180 Tage) in 19 Fällen Krebskranker bei plötzlichem Entzug nur 2mal Entziehungserscheinungen gesehen hat. Ich stimme deshalb dem pharmakologischen Urteil unserer Referenten, v. RIESSER⁶³ und LENDLE⁶⁴ bei, welche die Gefahr des Polamidons als Rauschgift für sehr gering ansehen. Dies gilt für unsere derzeitigen Ver-

hältnisse. Als Kliniker, der als ein Hauptziel der ärztlichen Tätigkeit die rechtzeitige Verhütung von Schäden ansehen muß, glaube ich allerdings nicht, daß die Unterstellung auch des Polamidons mit seiner zunehmenden Verbreitung unter einen verschärften Recepturzwang auf die Dauer zu vermeiden ist, ich sehe sie auch nicht als eine Minderbewertung dieses vorzüglichen Mittels an, sondern lediglich als unübersehbaren Hinweis für Arzt und Patient, daß auch Polamidon ein differentes Mittel ist, dessen Indikationsstellung und Dosierung einer dauernden Kontrolle bedarf. Rückschläge, die dem Mittel zur Last fallen müssen, werden durch rechtzeitigen Hinweis auf die möglichen Gefahren am besten vermieden.

Die Fortschritte in der Pharmakologie der Schmerzbekämpfung seit Entdeckung des Morphins durch SERTÜNER in Einbeck und Einführung der Narkose zu Anfang und Mitte des vorigen Jahrhunderts sind gewaltig. Wenn ich versucht habe, Ihnen ein Bild in Umrissen über das klinische Problem der Schmerzlinderung im Zusammenhang mit der Anwendung analgetischer Mittel vorzuführen, so geschah es mit dem Gefühl des Dankes, den der Arzt der experimentellen, systematischen Forschung wie auf vielen anderen, so gerade auf diesem Gebiet schuldig ist. Er steht nicht mehr länger ohnmächtig den Schmerzen seiner Kranken gegenüber, wenn es ihm nicht gelingt, deren Ursachen zu erkennen und zu beseitigen. Er kann ohne Gefährdung des Kranken symptomatische Schmerztherapie treiben, welche oft auch sekundäre Schäden ursächlich beseitigt und dadurch die Voraussetzungen zur Behandlung der Krankheitsursachen schafft. Besonders die Entwicklung der starken Analgetica durch Veränderungen des Morphinmoleküls ist zweifellos ein grundlegender Fortschritt auf einem Weg, der wohl noch nicht zu Ende gegangen ist. Die Opiate, speziell das Morphin selbst, sind dadurch aber nicht entbehrlich geworden, da ihre Indikationen über die Schmerztstillung hinausgehen. Als Analgetica sind sie durch die weniger zu Gewöhnung führenden neuen Mittel größtenteils überholt. Der Segen, welchen die Analgetica für die Therapie bedeuten, wird sich nur voll auswirken können, wenn sich der Arzt ihrer mit richtiger Auswahl bedienen lernt und die Notwendigkeit einer *exakten Diagnose als Grundlage der Behandlung* niemals vergißt.

Literatur.

- ¹ GOETZE, F., BURRILY and A. C. IVY: Quart. Bull. Northwest. Univ. M. School Chicago **17**, 280 (1943). — ² GILDEMEISTER, M.: Hb. norm. u. path. Physiol. VIII, **2**, 775 (1928). — ³ SCHNEIDER, H.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 397. — ⁴ v. FREY, M.: Verh. K. sächs. Ges. Wiss. Leipzig 1894. — ⁵ HARDY, J. D., H. H. WOLFF, u. H. GOODELL: J. Clin. Investig. **19**, 649 (1940). — ⁶ WOLFF, H. G., J. D. HARDY, u. H. GOODELL: J. of Pharmacol. **75**, 38 (1942). — ⁷ WOLFF, H. G., and ST. WOLF: Springfield, Illinois; Pain, 1948. — ⁸ CHAPMAN, W., and C. JONES: J. Clin. Investig. **23**, 81 (1944). — ⁹ GAENSLER, E., u. MCGOWEN: J. of Pharmacol **99**, 304

- (1950). — ¹⁰ GAENSLER, E.: J. Clin. Investig. **30**, 406 (1951). — ¹¹ GAENSLER, E., MCGOWEN and HENDERSON: Surg etc. **23**, 211 (1948). — ¹² HARRISON, J. B., and N. H. BIGELOW: Proc. A. Res. Nerv. a. Mental Dis. **23**, 154 (1943). — ¹³ HEWER, A., and C. KEELE: Lancet **1948/II**, 683. — ¹⁴ GOLD, H., N. KWIT, and W. MODELLE: Proc. A. Res. Nerv. a. Mental Dis. **23**, 345 (1943). — ¹⁵ WOLF, G.: Proc. A. Res. Nerv. a. Ment. Dis. **23**, 358 (1943). — ¹⁶ HARDY, J. D., H. GOODELL, u. WOLFF: H. G. s. Pain, Springfield. — ¹⁷ EBEBECKE: Arzneimittelforsch. **1951**, 49. — ¹⁸ WOLFF, H. G., J. D. HARDY, and H. GOODELL: J. Clin. Investig **19**, 569 (1949); **20**, 63 (1950). — ¹⁹ IVY, A. C.: J. of Pharmacol. **97/2**, 353 (1949). — ²⁰ WILHELMI, G.: Schweiz. med. Wschr. **79**, 577 (1949). — ²¹ WIKLER, A., H. GOODELL, and H. G. WOLFF: J. of Pharmacol. **83**, 4 (1945). — ²² EISLEB, O., u. SCHAUMANN, O.: Dtsch. med. Wschr. **1939**, 967. — ²³ DIETRICH, H.: Dtsch. med. Wschr. **1939**, H. 24. — ²⁴ SCHÄFER, F.: Dtsch. med. Wschr. **1939**, H. 24. — ²⁵ GROSS, F., u. R. MEIER: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 1154. — ²⁶ BERNSTEIN, A.: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 1159. — ²⁷ BLANKE, K.: Med. Klin. **1950**, 1171. — ²⁸ LINDER, F., u. J. VOLLMAR: Klin. Wschr. **1950**, 675. — ²⁹ BERNSEIMER, A., u. G. HEINE: Neue med. Welt **1950**, 1491. — ³⁰ LIESSEM, H.: Münch. med. Wschr. **1951**, 604. — ³¹ GREWE, R.: Naturwiss. **33**, 333 (1946). — ³² FROMHERZ, K.: Arch. Internat. pharmacodyn. **85**, 387 (1951). — ³³ RANDELL, L., u. G. LEHMANN: J. of Pharmacol. **99**, 163 (1950). — ³⁴ SIEGEL, B., D. BLOCK, J. PITESKY, and J. LAST: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **74**, 809 (1950). — ³⁵ JAGGARD, R., L. ZAGER, and D. WILKINS: Arch. Surg. **61**, 1073 (1950). — ³⁶ SMITH, R.: South. med. and Surg. **112**, Nr. 8 (1950). — ³⁷ CURRERI, A., J. GOLZ, and H. DICKIE: J. thorac. Surg. **20**, 90 (1950). — ³⁸ BROTMAN, M., ST. GULLEN, and D. WILKENS: Anesthesiol. **11**, 527 (1950). — ³⁹ EHRHART, G., and O. SCHAUMANN: Med. Mschr. **1949**, 605. — ⁴⁰ SCOTT, C. C., K. KOHLSTAEDT, and K. CHEN: Anaesth. and Analg. (Amer.) **26**, 12 (1947). — ⁴¹ ISBELL, H., and V. H. VOGEL: Amer. J. Psychiatry **105**, 12 (1949). — ⁴² PRESCOTT, F., and ST. G. RANSON: Lancet **1947**, 501. — ⁴³ SCOTT, C., and K. CHEN: J. of Pharmacol. **87**, 63 (1946). — ⁴⁴ CHRISTENSEN, E., and E. G. GROSS: J. Amer. Med. Assoc. **1948**, 594. — ⁴⁵ SCHWAIGER, M., u. R. BACH: Klin. Wschr. **1949**, 375. — ⁴⁶ BAUMHOFF, G., u. A. SCHÜRMEYER: Med. Klin. **1950**, 489. — ⁴⁷ REMY, D.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 872. — ⁴⁸ BECKER, J., u. K. WULFF: Med. Klin. **1949**, 705. — ⁴⁹ MOHR, W., u. H. BECKER: Med. Mschr. **1950**, 363. — ⁵⁰ BAUER, H.: Neue med. Welt **1950**, Nr. 8. — ⁵¹ POPKIN, R. J.: Amer. Heart. J. **35**, 793 (1948). — ⁵² RANSOM, ST., R. H. THORP, and A. WILSON: Lancet **1949**, 340. — ⁵³ SOEHRING, K.: Med. Klin. **50**, 817. — ⁵⁴ PIECK, — ⁵⁵ ZUTT, J.: Stud. generale **1**, 5 (1948). — ⁵⁶ SATTES, H.: Dtsch. med. Wschr. **1950**, 638. — ⁵⁷ BECKER, A. M.: Wien. med. Wschr. **1951**, 50. — ⁵⁸ ISBELL, H.: Merck Report, Juli 1951, S. 4. — ⁵⁹ ISBELL, H., A. WIKLER, A. EISENMAN, M. DAINGERFIELD, u. K. FRANK: Arch. Int. Med. **82**, 362 (1948). — ⁶⁰ ISBELL, H., A. EISENMAN, A. WIKLER, and K. FRANK: J. of Pharmacol. **92**, 83 (1948). — ⁶¹ SCHADER, H.: Med. Klin. **1950**, 1369. — ⁶² KOLB, L., and C. K. HIMMELSBACH: Publ. Health Reports **1938**, Suppl. 128. — ⁶³ RIESSER, O.: s. LENDLE. — ⁶⁴ LENDLE, L.: Öffentl. Gesundheitsdienst **12**, 372 (1950).

Diskussion. SOEHRING: Es wird über Versuche mit STELLMACH u. anderen Mitarbeitern berichtet, aus denen die Möglichkeit hervorgeht, das von KOLL u. REFFERT entwickelte Verfahren zur Analgesiemessung am Hund auch für die Auswertung lokal-analgetisch wirksamer Substanzen zu verwenden. Eine für diesen Zweck brauchbare Elektroden-Anordnung wird demonstriert. — Weiter wird auf zwei in den letzten Wochen in Hamburg beobachtete Selbstmordversuche mit Polamidon hingewiesen. Obwohl beide Fälle nicht tödlich verliefen, wird eine schärfere Kontrolle bei der

Abgabe dieses international als Suchtmittel bekannten Analgeticums für unerlässlich angesehen.

HEUBNER: 1. Die Ablehnung einer Beteiligung der darmspastischen Wirkung an der Stopfwirkung des Morphins scheint mir nach Befunden von GANTER am Menschen, H. OETTEL am Hund, nicht berechtigt. 2. Neben der von Herrn SCHAUMANN in den Vordergrund gerückten primären Suchterzeugung ist für die gesetzliche Einschränkung des Vertriebs der Analgetica auch die Überwachung der Süchtigen in Betracht zu ziehen. 3. Die Analogisierung von Synapsen und Schnürringen erscheint mit in der bisherigen Formulierung des Herrn SCHAUMANN nicht ausreichend begründet.

LENDLE: Nach vergleichenden Untersuchungen besitzt Polamidon keine gefäß-spasmolytische Wirksamkeit. Eine *primäre* Suchtgefahr besteht bei üblicher Verwendung nicht. Um suchtwillige Psychopathen vor Mißbrauchsmöglichkeit zu schützen, sollte verschärfte Rezeptpflicht genügen wie bei Barbitalen.

WEIGMANN: Es wird über die Wirkung von Analgetica (Gelonida antineuralg. Cliradon, Polamidon C) auf die nach M. v. FREY bestimmten Reizschwellen einzelner Schmerzpunkte der Haut des Handrückens berichtet. Dabei erwies sich die Methode als zuverlässig und erlaubt nicht nur ein Urteil über die Wirkungsstärke, sondern auch über den Wirkungsverlauf während der Analgesie.

KEWITZ: Es wird auf Arbeiten japan. Autoren (NAKAZAWA u. a.) hingewiesen, die an Kulturen von Hühnerherzfibroblasten Morphingewöhnung und nach Absetzen des Morphins Abstinenzerscheinungen erzielten. Dasselbe ist auch mit Cornealepithelien gelungen. Die Untersuchungen wurden von M. ALBRECHT, BAROCKE und KEWITZ nachgeprüft und konnten für Periostfibroblasten nicht bestätigt werden. Die Kulturen ließen sich an Morphin gut gewöhnen, zeigten aber keine Entziehungserscheinungen. Gewöhnung an Dolantin oder Polamidon ist nicht gelungen.

KRAUSE: In Analogie zu den Befunden von HEBB und KONZETT wurde festgestellt, daß Polamidon in Dosierungen von 2,5–3 mg/kg an atropinisierten dekapitierten Hunden die auf Acetylcholin erfolgende Adrenalinausschüttung stark abschwächt. Morphin und Dolantin sind in Dosierungen, die in bezug auf den analgetischen Effekt äquivalent sind, schwächer oder gar nicht wirksam.

KONZETT: Am isoliert durchströmenden Ganglion cervic. sup. der Katze wirken Dolantin sowie Polamidon blockierend und zwar nimmt diese Wirkung in der Reihenfolge Dolantin, d-Polamidon, l-Polamidon zu.

KÄRBER: Was zur Bekämpfung des Alkoholismus geschieht oder nicht geschieht, kann nicht Maßstab dafür sein, was auf dem Arzneimittelgebiet zu geschehen hat. Das Vertrauen unserer Bevölkerung in die modernen Arzneimittel darf nicht erschüttert werden. Eingriffe der Gesundheitsbehörden sind notwendig. Der Rezeptzwang reicht nicht immer aus. Das frühere Reichsgesundheitsamt rechnete es sich als Verdienst an, daß Dolantin in Deutschland so frühzeitig dem Opiumgesetz unterstellt wurde. Was das Polamidon betrifft, muß bezweifelt werden, daß die von Herrn SCHAUMANN vorgenommene Einordnung in die „Gruppe der minder belasteten Stoffe“ eine endgültige sein kann.

B. PELLMONT: An Hand einer Abbildung wurde gezeigt, daß das racemische Gemisch des 3-Oxy-N-methyl-morphinans (Dromoran-Roche) die gleiche analgetische Wirksamkeit besitzt, wie die zur Zeit optimalen Morphin-Ersatzpräparate. Durch Spaltung des Racemats in die beiden optischen Antipoden konnte mit der Linksform die analgetische Wirkung verdoppelt werden, bei gleichzeitiger Abnahme der Toxizität. Die Rechtsform hingegen verlor die analgetischen Eigenschaften fast vollständig. Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung sowohl der Intensität

als auch der Dauer bei äquiletaler Dosierung. Als Testmethode wurde diejenige nach ERCOLI und LEWIS (eine Modifikation der HARDY-WOLFF-Methode) und als Expositionsstelle die Rückenhaut der Ratte ("twitching action") benützt.

K. WERNER: Bericht über die Anwendung von *Dromoran-Roche* (3-oxy-N-methyl-morphinan) bei über 200 Patienten. Das Mittel wurde mit sehr gutem analgetischem Effekt angewendet. Sucht wurde trotz Verabreichung über längere Zeit nicht beobachtet. Bei einer Versuchsreihe wurde im Vergleich zu Morphinum die Herabsetzung des Grundumsatzes, der Puls- und Atemfrequenz kontrolliert und dabei ein gleichsinniger Verlauf der Kurven gefunden.

Dromoran wurde bei Morphinum-Entziehungskuren und zur Operationsvorbereitung mit gutem Erfolg angewendet.

Schlußwort. SCHAUMANN: Zunächst möchte ich Frl. RUHNAU zu ihren schönen Versuchen beglückwünschen, die zeigen, daß die Erhöhung des Vagustonus zum Teil auch auf einer peripheren sympathicolytischen Wirkung beruht.

Die Kurven von Frl. RUHNAU zeigen auch, daß die Tonuserhöhung am Darm nicht so groß ist, daß sie ein wesentliches mechanisches Hindernis bietet, das ursächlich für die Obstipation in Betracht kommen könnte. Neben der Peristaltikhemmung spielt sicher auch die Unterdrückung des subjektiven Gefühls des Stuhldranges eine Rolle.

Bezüglich der Bedenken gegen eine Verallgemeinerung des Begriffes der Synapse möchte ich bemerken, daß die Analogisierung der RANVIERSchen Schnürringe nur funktionell gemeint war, als eine Stelle, wo ebenfalls die direkte Reizleitung durch ein humorales, durch chemische Prozesse gesteuertes Zwischenglied unterbrochen ist.

Bezüglich der Suchtfrage habe auch ich ausdrücklich eine strenge Kontrolle der neuen Präparate verlangt. Ich wandte mich nur gegen die gleichförmige Unterstellung unter die Rauschgiftverordnung und die gegenüber dem Mo unterschiedslose Bezeichnung als Sucht- oder Rauschgifte. Im Vergleich zum Verbrauch der Analgetika sind primäre Suchtfälle so selten, daß man sie gegenüber der großen therapeutischen Bedeutung als „Nebenwirkung“ in Kauf nehmen könnte. Es gibt kaum ein Medikament, das nicht unter besonderen Umständen Nebenwirkungen, oft schwerster Art, auslösen könnte. Hier gibt man sich mit dem Vorliegen einer Überempfindlichkeit, Idiosynkrasie oder Allergie zufrieden. Suchtfälle gehen dagegen durch die ganze medizinische Presse und erlangen dadurch eine über das Tatsächliche hinausgehende Bedeutung. Wenn dagegen, wie wir gestern gehört haben, bei den Thiouracilen 2% Agranulocytosen auftreten, findet das weder in der Literatur, noch bei den Behörden den gleichen Widerhall. — Wenn schließlich heute noch das Dolantin als gefährliches Suchtgift hervorgehoben wurde, so kann ich dem entgegenhalten, daß nach BATTERMAN von den in Lexington „konzentrierten“ Süchtigen nur etwa ein halbes Prozent auf Dolantinsüchtige entfällt, obwohl in den U.S. der Verbrauch des Dolantin denjenigen des Mo um etwa das Achtfache übersteigt. Dolantin ist heute als Suchtmittel bereits unmodern geworden, da durch die Presse andere, bessere empfohlen werden. Diese trägt einen großen Teil der Schuld am Mißbrauch der Analgetika. Es ist ein Unfug, wenn immer wieder in teils gut gemeinten, zum Teil aber aus reiner Sensationshascherei gebrachten Artikeln in der Laienpresse die Suchtmittel geradezu propagiert werden. Ein besonders krasser Fall ist gerade in diesen Tagen die Veröffentlichung der „Memoiren“ eines Süchtigen, in denen nicht nur durch Schilderung der Sensationen des Rausches die Neugierde geweckt, sondern sogar eine Anleitung gegeben wird, wie man sich am besten Rauschgifte auf illegalem Weg verschaffen kann. Hier wäre ein dankbares Feld für das Eingreifen der Behörden.

Schlußwort. SCHOEN: Die spasmolytische Wirkung des Dolantins scheint mir klinisch nicht zu bezweifeln zu sein. Die Frage der Unterstellung des Polamidons unter verschärften Rezepturzwang ist mehr eine grundsätzliche, da die Fähigkeit des Polamidon, Gewöhnung und Sucht in seltenen Fällen zu erzeugen, nicht bezweifelt wird, aber die Gefahr zur Zeit noch sehr gering erscheint. Länder mit längerer Erfahrung haben Polamidon unter verschärften Rezepturzwang gestellt.

GÜNTER GRUPP (Freiburg i. Brsg.), in Zusammenarbeit mit MARIANNE GRUPP und IMMO v. HATTINGBERG: Über eine Analgetica-Nachweis-Methode am Menschen mittels der Stachelborsten nach v. FREY.

Durch die von v. HATTINGBERG bei Untersuchung Schmerzkranker entwickelte statistische Schmerzschwellenbestimmung wurde es möglich, die Stachelborsten v. FREYS zum Analgeticanachweis am Menschen heranzuziehen. Durch die statistische Schwellenbestimmung kann man auf das umständliche Wiederaufsuchen vorher festgelegter Schmerzpunkte verzichten. — Ein quadratischer Gummistempel, der in 25 mm² unterteilt ist und somit 36 Schnittpunkte der umgrenzenden Linien enthält, wird auf eine leicht zugängliche Hautstelle (meist Innenseite der Unterarme) angebracht. Mit jeder Stachelborste (0,1—30 g), angefangen beim niedersten Gewicht, wird jeder Schnittpunkt einmal gereizt (es werden also pro Stachelborste 36 Reize gesetzt) und die Zahl der Schmerzempfindungen registriert. Man trägt die Zahl der Empfindungen gegen das Gewicht der entsprechenden Stachelborste in ein Ordinatensystem ein und erhält so die statistische Schmerzschwelle. Diese ist bei jeder Person verschieden, ebenso unterscheiden sich die Schwellen der verschiedenen Körperregionen, sie sind aber in jedem Falle für die Person oder Körperregion typisch und gut reproduzierbar. Zum Nachweis einer Analgeticawirkung wird diejenige Stachelborste verwendet, bei der gerade noch nicht alle 36 Reize als schmerzhaft empfunden werden. Auf diese Weise wurden Salben untersucht, die analgetische Stoffe (Anästhesin, Menthol, Thymol, Phenol und Salicylsäure) enthielten, sowie verschieden prozentige Novocain- und Cocainlösungen, die durch Elektrodiaphoresis durch die Haut gebracht wurden. Schließlich wurde der Einfluß oral (Strychnin, Coffein) oder intravenös (Morphin, Scopolamin, Luminal-Na, Coff. Natr. salic., Natr. salic.) gegebener Stoffe auf den Oberflächenschmerz untersucht. Dabei ergab sich, daß mit dieser Methode mit minimalen Reizen und minimalen Dosen die Wirkung analgesierender Salben und Lösungen ausgezeichnet erfaßt und verfolgt werden kann. Das gleiche gilt für die Untersuchung oral und parenteral zugeführter Analgetica soweit ihre Wirkung überhaupt durch ihren Einfluß auf den Oberflächenschmerz vollständig erfaßt ist. Diese Einschränkung gilt aber für alle bis jetzt bekannten Analgetica-Nachweis-Methoden.

C. HEYMANS (Gent): Pharmakologische Wirkungen auf die Selbststeuerung des Blutdruckes.

Mit 11 Textabbildungen.

Durch die Untersuchungen von HERING¹, KOCH² und HEYMANS^{3, 4} und ihrer Mitarbeiter wurde bekannt, daß die Regulierung des Blutdruckes im wesentlichen eine automatische und propriozeptive Steuerung ist. Tatsächlich reguliert nämlich der Arteriendruck selbst, vermittels seiner Wirkung auf die im Herzen und in der Wand der im Bereich des Herzens, der Aorta und des Sinus caroticus gelegenen Rezeptoren durch Reflexe die Tätigkeit der cardio-vasculären Zentren und folglich den allgemeinen Blutdruck. Die zentripetalen Wege dieser reflektorischen und automatischen Regulierung des Blutdruckes liegen in den depressorischen oder cardio-aortischen Nerven und denen des Sinus caroticus. Außerdem weiß man, daß die cardio-aortischen Pressorezeptoren und die des Sinus caroticus mit ihren zentripetalen Nerven nicht nur das Substrat der propriozeptiv-reflektorischen Steuerung zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes, sondern, daß sie gleichzeitig die reflektorischen Zügler für den arteriellen Druck sind. Eine Lähmung der cardio-aortischen und sino-carotischen Pressorezeptoren oder die Unterbrechung ihrer zentripetalen Nerven ruft in der Tat eine akute und chronische arterielle Hypertonie hervor (HERING¹; KOCH und MIES⁵; HEYMANS⁴; NOWAK⁶; GRIMSON⁷; NOWAK und WALKER⁸; LAMPEN⁹ u. a.). Hier tritt ein Spielraum des arteriellen Druckes in Erscheinung, den wir die „arterielle Blutdruckreserve“ genannt haben. Unter normalen Bedingungen ist der Druck andauernd gebremst, um ihn innerhalb seiner physiologischen Grenzen zu halten. Bei arterieller Hypotonie wird ein Teil dieser „Reserve“ reflektorisch, durch Eingreifen der cardio-aortischen und sino-carotischen Nerven freigesetzt, um so den Blutdruck wieder auf sein normales Niveau zu heben. Bei Steigerung des Blutdruckes hemmen die gleichen pressoreceptorischen Reflexe die Hypertonie.

Durch diese Experimente wurde die fundamentale Rolle der pressoreceptorischen Innervation der Herz-Aortengegend und des Sinus caroticus bei der physiologischen Regulierung des Blutdruckes und der Ausgleichsmechanismus, die normalerweise im Falle von Hypo- oder Hypertonie ausgelöst werden, nachgewiesen. Diese Feststellungen haben anderseits den Beweis dafür erbracht, daß der Blutdruck unter normalen Umständen dauernd gezügelt wird und durch eben diese pressosensible Innervation in seinen physiologischen Grenzen gehalten wird.

Die Morphologie der presso-sensiblen Innervation der Herz-Aorta-Region und des Sinus caroticus ist besonders von DE CASTRO¹⁰, HOVELACQUE, MAES, BINET und GAYET¹¹, NONIDÉZ¹², SUNDER-PLESSMANN¹³, PALME¹⁴, WATZKA¹⁵, ASK-UPMARK¹⁶ und DE BOISSEZON¹⁷ untersucht worden.

Histologische Beobachtungen haben nachgewiesen, daß die pressoreceptorischen Nervenenden bis in die Tiefe Schicht der Adventitia der Arterien und in die mittlere Schicht der Arterien hinabreichen, wo sie sich verzweigen und sich in Form von Endplatten weit ausbreiten (Abb. 1).

Auch die Morphologie des Verlaufs und der zentralen Verbindungen der cardio-aortischen und sino-carotischen zentripetalen Nerven war gleichfalls Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Es ist auch experimentell nachgewiesen worden, daß die zentrifugalen Wege der Selbststeuerung des Blutdruckes sich hauptsächlich im sympathischen Nervensystem befinden. Nach totaler ganglionärer Sympathectomie beim Hund hören die Regulationsreflexe des arteriellen Druckes völlig auf. Die Pulsfrequenz wird unter diesen Umständen noch teilweise durch die cardio-aortischen und sino-carotischen Reflexe gesteuert. Diese reflektorische Regulierung des Herzrhythmus geht über die zentrifugalen Bahnen des Vagus. Bei völlig sympathectomierten Tieren ruft die Durchtrennung der Blutdruckzügler keine akute oder chronische Hypertonie mehr hervor¹⁸ (Abb. 2).

Die zentrifugalen Bahnen der Regulationsreflexe des Blutdruckes wirken einerseits auf die Herzfrequenz und andererseits auf den vasomotorischen Arterientonus und auf den peripheren Venentonus und auch auf die Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin des Nebennierenmarks.

Die peripheren vasculären Widerstände von Arterien und Venen und die zirkulierende Blutmenge werden durch diese nervösen und humoralen Mechanismen derart eingestellt, daß sie auf grundlegende Weise an der reflektorischen Selbststeuerung des allgemeinen arteriellen Druckes mitwirken.



Abb. 1. Histologisches Präparat der Presso-Receptoren in der Wand des Aortenbogens (Estable).

Zahlreiche Pharmaka können auf die verschiedenen peripheren und zentralen Elemente der Mechanismen der physiologischen Regulierung des arteriellen Druckes einwirken. Vom klinischen Standpunkt aus gesehen sind vor allen Dingen diejenigen Pharmaka von Bedeutung, die

die vasohypertonischen Reflexe der Selbststeuerung des arteriellen Druckes dämpfen oder lähmen. Diese Substanzen können wirklich die physiologischen Kompensationsmechanismen der Hypotonie hemmen oder aufheben und ein Versagen der Regulationen und so Kreislaufkollaps und Schock zur Folge haben¹⁹.

Wir werden hier die hauptsächlichsten pharmakologischen Substanzen, die die Mechanismen der Selbststeuerung des arteriellen Druckes beeinflussen können, Revue passieren lassen, und wir wollen uns bemühen, dabei die Wirkungen auf die verschiedenen zentripetalen, zentralen und zentrifugalen Elemente und auf die effektorschen Organe des Blutdruckregulationssystems zu lokalisieren.



Abb. 2. I: Arterieller Blutdruck des normalen Hundes. 1. Durchschneidung der beiden Aorten- und Carotissinusnerven. — Ausgeprägte Hypertension. — II. Arterieller Blutdruck des völlig sympathektomierten Hundes (Totale Entfernung des sympathischen Grenzstranges durch Operationen in den vorhergehenden Wochen). 2. Durchschneidung der beiden Aorten- und Carotissinusnerven. — Keine Hypertension. (Z. BACQ, L. BROUHA und C. HEYMANS).

1. Allgemeine Anaesthetica und Narkotica.

Von den Narkotica wirken Äther und Chloroform depressorisch und paralyisierend auf die Mechanismen der Selbststeuerung des arteriellen Druckes (FLOREY und MARVIN²⁰, VERCAUTEREN²¹). Diese Wirkung von Äther und Chloroform beruht auf einer Depression der vasomotorischen Zentren und der vegetativen Ganglien, vor allem der vasomotorischen Ganglien des Sympathicus.

Andere bei Experimenten oder in der Klinik verwandten Narkotica wie Chloralose (HEYMANS und BAYLESS²²), Äthylen, Acetylen, Stickoxydul, Cyclopropan, Evipan, Pentothal, Numal, Urethan, Amytal und Nembutal hemmen die Regulationsmechanismen des arteriellen Druckes nicht oder nur in geringem Maße, vorausgesetzt, daß sie nicht in starken

Dosen verabreicht werden (VERCAUTEREN², PALME¹⁴, NOWAK²³, VERSTRAETE²⁴).

Evipan- und Histaminwirkung bei Dauerinfusion erzeugen eine Unterdrückung der Blutdruckregulierung, die durch Cardiazolwirkung zu Erholung gebracht werden kann (PALME¹⁴).

Morphin, *Pernocton*, *Chloral*, *Avertin* und die verschiedenen *Barbiturate* bremsen bei hohen Dosen die physiologischen Mechanismen der Blutdruckregulation oder paralisieren sie.

Dagegen begünstigen *Morphin* und *Chloroform* auch die cardioinhibitorischen Reflexe.

Die neuen synthetischen Analgetica, wie *Polamidon (Methadon)*, haben keine oder nur geringe depressorische Wirkung (DE JONGH und ATANACKOVIC²⁵).

Es ist hervorzuheben, daß bei der Katze die Verabreichung einer geeigneten Nembutal-Dosis die normale Hypotonie-Reaktion der zentripetalen elektrischen Reizung der cardio-aortischen und sino-carotischen Nerven in eine Hypertonie-Reaktion umkehren kann (DOUGLAS, INNES und KOSTERLITZ²⁶). Es ist anzunehmen, daß die blutdrucksenkenden pressoreceptorischen Reflexe durch die Nembutal-Dosen aufgehoben werden, während die Hypertonie-Reflexe, die auf der zentripetalen Stimulierung der chemosensiblen Nervenfasern beruhen, erhalten bleiben.

SCHWEITZER u. Mitarb.²⁷ haben an der Katze nachgewiesen, daß Chloralose ebenfalls die normale hypotensive Reaktion der zentripetalen Erregung der Aorta- und Sinus-caroticus-Nerven in eine blutdrucksteigernde Reaktion umkehren kann. Bei Kaninchen und Hund tritt dies Phänomen nicht auf.

2. Lokal-Anaesthetica.

Intravenöse oder subcutane Injektion von *Cocain*, *Novocain* oder *Tutocain* kann die Mechanismen der Selbststeuerung des Blutdruckes hemmen oder aufheben (VERCAUTEREN², ATANACKOVIC und DALGAARD-MIKKELSEN²⁸). Diese Wirkung beruht wahrscheinlich darauf, daß diese Substanzen eine paralyisierende Wirkung auf die Ganglien und eine zentral depressorische Wirkung ausüben.

Intralumbal-Anaesthetie mit *Novocain*, *Percain* oder anderen *Lokalanaesthetica* hemmt oder paralyisiert die pressoreceptorischen Reflexe der Arteriendruck-Regulierung. Eine derartige Paralyisierung kann schon beobachtet werden, wenn der Blutdruck noch normal ist (Abb. 3). Diese Wirkung ist dadurch zu erklären, daß diese Anaesthetica die zentrifugalen vasomotorischen Bahnen unterbrechen (HEYMANS, BOUCKAERT und BERT²⁹).

Lokale Anwendung eines Anaestheticums paralyisiert die Pressoreceptoren, falls es auf dieselben aufgebracht wird, und ergibt eine

Steigerung des allgemeinen Arteriendruckes. Die Blutdruckzügler sind unter diesen Umständen tatsächlich ausgeschaltet (HERING¹, MOISSE-ZEFF³⁰).

Novocain kann aber erst die Carotissinus-Reflexe verstärken, wenn dieses Anaestheticum auf den Carotissinus gebracht wird (WEESE³¹).

3. Cholinesterase-Hemmstoffe.

Sehr zahlreiche Substanzen sind in der Lage, Cholinesterasen zu hemmen und zu inaktivieren. Viele der pharmakologischen Effekte dieser Substanzen wurden ihrer Eigenschaft zugeschrieben, in vitro oder in

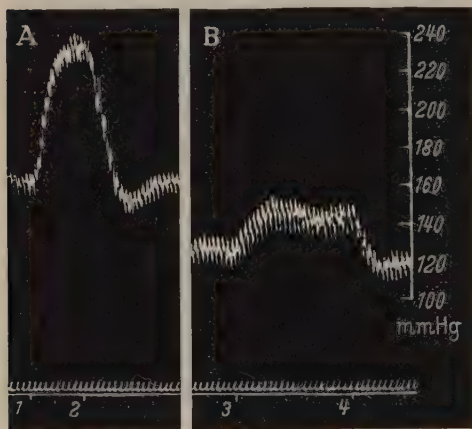


Abb. 3. Hund, 17,5 kg, Chloralosenarkose, von oben nach unten, arterieller Blutdruck, Zeit in 3 sec. 1 und 2: Schließung und Öffnung der Carotis communis beiderseits. — Hypertonischer Reflex. Zwischen A und B: Tiefe Rückenmarksanästhesie mit Percain. 3 und 4: Schließung und Öffnung der Carotis communis beiderseits. — Geringer Anstieg des arteriellen Blutdrucks.

vivo auf mehr oder weniger intensive Weise die eine oder andere Cholinesterase zu hemmen, während in Wirklichkeit ihre Anticholinesterase-Wirkung nur als sekundäre Eigenschaft anzusprechen ist und nicht für all ihre pharmakologischen Effekte verantwortlich zu machen ist. Wie SCHAEFFER³² sehr richtig bemerkt: „Die Wirkung der Pharmaka nur durch ihre Wirkung auf die Cholinesterase erklären zu wollen, ist wohl so gut wie nie angängig, selbst dort nicht, wo diese Wirkung exzessiv ist wie beim Prostigmin und Physostigmin.“

KOELLE und GILMAN³³ sagen auch: „The fact that a compound is capable of inhibiting cholinesterase does not imply that it produces its pharmacological effects by this mechanism.“

Unter Berücksichtigung dieses wichtigen Vorbehalts wollen wir den Einfluß der wichtigsten Cholinesterase-Hemmstoffe auf die Selbststeuerung des arteriellen Druckes untersuchen.

Eserin, *Prostigmin* und die anderen *Phenyl-Urethane* sensibilisieren im allgemeinen das Herz für inhibitorische Reflexe sino-carotischen Ursprungs (VAN DER LINDEN³⁴, VERLOT³⁵, HERMANN, JOURDAN und FROMENT^{35b}).

Di-isopropylfluorophosphat (D.F.P.) besitzt diese Eigenschaft nicht (HEYMANS, PANNIER und VERBEKE³⁶, HEYMANS und JACOB³⁷), kann allerdings das Herz für eine stärkere direkte Vaguserregung sensibilisieren

(BOVET und BOVET-NITTI³⁸). Andere *Alkylester der Fluorphosphorsäure*, wie z. B. Hexaethyl-tetraphosphat können das Herz für eine Vagusreizung und die cardio-inhibitorischen Reflexe sino-carotischen Ursprungs sensibilisieren (BURGEN, KEELE, CHENNELS, DE CASTILLO, FLOYD, SLOME und WRIGHT³⁹; VERBEKE und VOTAVA⁴⁰).

Der Angriffspunkt der sensibilisierenden Wirkung dieser Cholinesterase-Hemmstoffe auf die cardio-inhibitorischen Vagusreflexe dürfte in der Peripherie, d. h. im Herzen selbst (Vagus-Ganglien), und nicht in den Pressoreceptoren oder im Vaguszentrum liegen⁴¹. Es wurde experimentell nachgewiesen, daß diese Substanzen weder die Pressoreceptoren noch das cardio-inhibitorische Vaguszentrum für Reize sino-carotischen Ursprungs zu sensibilisieren vermögen (VERLOT³⁵, HEYMANS und JACOB³⁷).

Eserin kann die Hypertonie-Reflexe sino-carotischen Ursprungs verstärken (VERCAUTEREN²¹), während D.F.P. und andere Alkylester der Fluorphosphorsäure die vasomotorischen Reflexe, die durch die Pressoreceptoren des Sinus caroticus ausgelöst werden, nicht beeinflussen. Allerdings paralysieren hohe Dosen dieser Stoffe diese Reflexe durch ihre Ganglien-lähmende Wirkung (HEYMANS und JACOB³⁷, VERBEKE und VOTAVA⁴⁰).

Hydroxy-methyl-tetrahydrochinolin-dimethyl-urethan-methiodid sensibilisiert vor allem das Herz für direkte und reflektorische Vagusreize in bedeutendem Maße, beeinflußt aber die vasomotorischen Reflexe sino-carotischen Ursprungs nur wenig oder gar nicht (ATANACKOVIC⁴²).

Die Cholinesterase-Hemmstoffe verstärken also im allgemeinen die vasomotorischen Reflexe sino-carotischen Ursprungs nicht, wohl aber die cardio-inhibitorischen Vagusreflexe. Außerdem stimulieren sie die vasomotorischen Sympathicus-Ganglien nicht, während sie die Ganglien des Parasympathicus sehr intensiv reizen (HEYMANS⁴¹). Hohe Dosen dieser Substanzen paralysieren alle vegetativen Ganglien und heben somit alle cardio-vasculären Reflexe sino-carotischen Ursprungs auf⁴¹.

4. Ganglien-Reiz- und Hemmstoffe.

Zahlreiche andere Stoffe reizen, hemmen oder paralysieren die Leitfähigkeit und die synaptische Erregbarkeit der vegetativen Ganglien. Verschiedene dieser ganglioplegischen Substanzen reizen zunächst die Gangliensynapsen und paralysieren sie dann. Aus diesem Grunde können diese Stoffe auf die Selbststeuerung des arteriellen Druckes Einfluß nehmen.

Gewisse Stoffe dieser Gruppe besitzen auch Curare- und Muscarineffekte und andere pharmakologische Eigenschaften.

Von den Ganglienreizstoffen, den ganglioplegischen- und curarisierenden Stoffen sind *Nicotin* und *Acetylcholin* am längsten bekannt. Sie

paralysieren bei gewisser Dosierung die synaptische Ganglientransmission, nachdem sie zunächst die Ganglienzellen sehr intensiv gereizt hatten. Auch Acetylcholin besitzt Muscarin- und Curare-Eigenschaften. Bei hoher Dosierung hat Nicotin auch eine Curarewirkung.

Cholin und eine Reihe von *Amino-Alkohol-Derivaten der Cholingruppe* von *Mineralestern* und von *Cholinoxydestern* unterscheiden sich vom Acetylcholin wegen der quantitativen und qualitativen Verschiedenheiten ihrer pharmakodynamischen Wirkungen.

Einige dieser Derivate haben eine sehr ausgesprochene stimulierende und paralysierende Nicotinwirkung auf die Ganglien, während andere eine schwache Ganglien-Reizwirkung ausüben oder sogar diese Eigenschaft gar nicht besitzen. Einige dieser Derivate haben vor allem eine intensive Muscarinwirkung. Andere haben auch eine viel stärkere Curarewirkung als Acetylcholin (BOVET und BOVET-NITTI³⁸).

Die Gruppe der *synthetischen Muscarinderivate* umfaßt vor allem das Homoisomuscarin oder Trimethylammonium-propandiol und seine Ester und Acetale, wie z. B. Äthylal des Trimethylammonium-propandiols (2268 F), die Polyol-amino-Acetale wie Dilvasen (2249 F) oder Trime-thylammoniumpropandiol.

Die pharmakodynamischen Eigenschaften des *Homoisomuscarins* sind weniger ausgeprägt als die des Cholins. Es hat praktisch keine nicotinartige Reizwirkung auf die Ganglien. 2268 F besitzt sehr intensive Muscarin- aber praktisch keine Nicotinwirkung.

Dilvasen (2249 F) hat eine stimulierende und paralysierende nicotinartige Wirkung auf die Ganglien, aber praktisch keinen Muscarineffekt⁴³.

Von den *Alkaloiden der Nicotingrouppe* und der mit Nicotin verwandten synthetischen Derivate sind vor allem die *Pyridin-Derivate* in *Beta-Stellung* bekannt. Es sind dies: *Nicotyrin* ($C_{10}H_{10}N_2$), *Nor-Nicotin* ($C_9H_{12}N_2$) und *Anabasin* ($C_{10}H_{14}N_2$). Diese Pyridin-Derivate haben ähnliche pharmakologische Effekte wie Nicotin. Nor-Nicotin und Anabasin sind am wirksamsten.

Es sind hier noch andere, dem Nicotin verwandte Alkaloide anzuführen: *Nicotimin* ($C_{10}H_{14}N_2$), *Iso-Nicotein* ($C_{10}H_{12}N_2$), *Nicotellin* ($C_{10}H_7N_2$), *Myosim* ($C_9H_{10}N_2$) und *Piperin*.

Von den synthetischen Derivaten seien die *Aminonicotine*, die *Aminophenyläthylamine* und die *Nicotin-Derivate mit quaternärer Ammoniumfunktion* erwähnt.

Zahlreiche natürliche Amine haben manchmal zunächst nicotinartige Reizwirkung auf die Ganglien mit darauffolgender paralytischer Phase, andere wirken von vornherein paralysierend auf die Ganglien. Von diesen Alkaloiden seien erwähnt *Lobelin*, *Apocodein*, *Conin*, *Pelletierin*, *Sparteïn* und *Pilocarpin*.

Strychnin hemmt die synaptische Ganglientransmission, während es die zentralen und medullären Nervenfunktionen aktiviert.

Zahlreiche andere synthetische Stoffe stimulieren und paralisieren die Transmission und die Erregbarkeit der vegetativen Ganglien und wirken so auf die cardio-vasculären Reflexe der Selbststeuerung des arteriellen Druckes.

Es sei hier das *Novocain* erwähnt, dessen synaptolytische Wirkung auf die Ganglien besonders von HAZARD⁴⁴ nachgewiesen wurde. Zahlreiche *Amine und quaternäre Ammoniumbasen* wirken ebenfalls auf die vegetativen Ganglien. Diese Gruppe umfaßt vor allem das Tetramethylammoniumhydrat, die Alkyltrimethylammoniumhydrate und die quaternären Basen der Neurin-Gruppe, die Tetraäthylammoniumsalze und die Tetra-Alkyl-Derivate, die hierher gehören, die einfachen quaternären Basen mit einem aromatischen Kern und die heterocyclischen quaternären Basen. In dem Werk von BOVET und BOVET-NITTI³⁸ findet man eine genaue Darlegung der pharmakologischen Wirkung dieser Stoffe. Wir wollen uns hier darauf beschränken, einige Beobachtungen über die Wirkung einiger dieser Stoffe auf die vegetativen Ganglien wiederzugeben.

Tetramethylammoniumhydrat hat zunächst eine stimulierende Wirkung auf die Ganglien und anschließend eine lähmende. Es besitzt auch Muscarinwirkung.

Die *Alcoyl-trimethylammoniumhydrate* haben im allgemeinen Ganglienreiz- und ganglioplegische Wirkung. Einige von ihnen haben auch muscarin- oder curareartige Wirkung.

Neurin und seine Derivate haben auch eine nicotinartige Reizwirkung auf die Ganglien und wirken dann als ganglioplegische Substanzen. Die Arbeiten von ACHESON und PEREIRA⁴⁵ haben die paralyisierende Wirkung des *Tetraäthylammoniumhydrates* auf die vegetativen Ganglien gründlich untersucht. Dieser Stoff hat praktisch keine Nicotin-Reizwirkung auf die Ganglien und lähmt die vegetativen Ganglien, ohne sie vorher erregt zu haben. Es unterdrückt die post-ganglionären Aktionspotentiale, die normalerweise durch die präganglionären Reize ausgelöst werden, und reduziert oder unterdrückt die Ganglien-Reizwirkung des Nicotins, des Acetylcholins, des Di-isopropylfluorosphats und anderer Ganglien-excitantien, wenngleich die Reaktionen der Ganglien auf Kalium durch Tetraäthylammonium nicht aufgehoben werden. Die ganglioplegischen Effekte des Tetraäthylammoniums werden durch Prostigmin, Eserin und andere Anticholinesterasemittel aufgehoben. Tetraäthylammonium unterdrückt seinerseits die sogenannten cholinergischen Effekte dieser Stoffe. So wird die durch Eserin oder Di-isopropylfluorophosphat hervorgerufene Miosis durch intravenöse oder retrobulbäre Injektion

von Tetraäthylammonium aufgehoben, während eine durch Acetylcholin oder Pilocarpin hervorgerufene Miosis nicht aufgehoben wird (HEYMANS und HOORENS⁴⁶, BACQ und WEEKERS⁴⁷ (Abb. 4). Tetraäthylammonium unterbindet auch sofort die durch Eserin, Prostigmin, Di-isopropylfluorphosphat oder Nicotin hervorgerufene Bradycardie (Abb. 5). Mehr als hundert andere Amine und quaternäre Ammoniumbasen sind synthetisch bereitet und experimentell untersucht worden. Eine große Anzahl dieser Stoffe besitzt ganglioplegische und anti-synaptische Wirkung. Einige unter ihnen erregen zunächst die Ganglien, um sie darauf zu paralysieren. Einige haben Muscarin-, Curare- oder andere pharmakologische Wirkungen.

<i>Stoffe</i>	<i>normale Pupille</i>	<i>Nerv III durchtrennt; akutes Experiment</i>	<i>Synapsen durch T. E. A. blockiert</i>
<i>Eserin</i>	●	●●	●●
<i>D. F. P.</i>	●	●●	●●
<i>Acetylcholin</i>	●	●	●
<i>Pilocarpin</i>	●	●	●

Abb. 4. Schema der Wirkung auf die normale Pupille, auf die vom Nerv III getrennte Pupille und auf die Pupille, bei der die Synapsen durch Tetraäthylammonium blockiert sind.

ACHESON⁴⁵ hat beobachtet, daß eine Gruppe substituierter Derivate des Phenylesters des Beta-hydroxyäthyl-triäthylammoniums sehr starke ganglioplegische Wirkung ausüben.

Zahlreiche andere quaternäre Salze, wie z. B. Hexamethylen-tetraminmethiodid, die quaternären Derivate des Novocains, Lauryl-dimethyl-beta-hydroxy-äthylammonium, Phenoxyäthyltriäthylammonium und die homologen Ester des Resorcinols und des Pyrogallols haben ganglioplegische Wirkung, gelegentlich auch noch andere pharmakologische Eigenschaften.

Trimethylammonium-valerolacton ist ein Ganglien-Excitantium, das wenig Neigung zeigt dieselben zu paralysieren. Lauryl-dimethyl-amino-acetoxy-äthan und Lauryl-dimethylamino-diacetoxy-propan haben starke paralysierende Wirkung auf die Ganglien (DALLEMAGNE und PHILIPPOT⁴⁸). Dimethyl-diäthylpiperidin hat vor allem starke ganglioplegische Wirkung und nebenher Atropinwirkung.

Von den Stoffen mit ganglioplegischer Wirkung, die keine primäre Reizwirkung auf die Ganglien haben, ist auch noch das N, N, N'-3-Penta-methyl-N, N'-diäthyl-3-aza-pentylen-(1,5)-diammonium-dibromid

(C-9295), das Dimethyläthyl-beta-oxyäthylammonium-sulfat-dibutylurethan (Dibutilin) und eine Reihe von Aralkylaminen, unter ihnen das 6-Dimethylamino-4-4-diphenyl-3-heptanon (Polamidon, Methadon) zu nennen. Beta-diäthylaminoäthyl-xanthen-9-carboxylat-methobromid (Banthine) ist ein Stoff mit ganglioplegischer Wirkung, der zunächst die Ganglien des Parasympathicus und dann die des Sympathicus paralyisiert, ohne sie vorher gereizt zu haben. Es hat auch eine atropinähnliche Wirkung (GRIMSON und andere⁴⁹, HAMBOURGER und andere⁵⁰).

Gewisse Polymethylensalze des bi-quaternären Ammoniums haben starke ganglioplegische Wirkung. Die stärkste ganglioplegische Wirkung unter diesen Stoffen haben die Pentan- und Hexan-Derivate (Pentamethonium und Hexamethonium), die auch die Ganglien nicht vorher reizen; sie desensibilisieren die Ganglienzelle gegenüber der Reizwirkung des Nicotins, des Acetylcholins und des Tetramethylammoniums.

Decamethylen-bis-(trimethylammonium) oder C-10 hat keine ganglioplegische Wirkung, wohl aber Curarewirkung. Das homologe Pentamethylen oder C-5 hat dagegen ganglioplegische und geringe Curarewirkung und wirkt antagonistisch gegenüber dem Curareffekt des C-10 (PATON und ZAIMIS⁵¹).

Eine Reihe von Alkyl-dimethylaminoäthanol-Derivaten besitzen Ganglien-Reizwirkung, ganglioplegische, Muscarin- und Curarewirkung (DALLEMAGNE und PHILIPPOT⁵²).

Laut DALLEMAGNE und PHILIPPOT⁵² haben die Alkyldimethylaminoäthanole mit den Gruppen C₂, C₄ und C₅ Nicotinreizwirkung auf die Ganglien und Muscarinwirkung. Bei den Gruppen von C₃ bis C₁₈ nehmen erst die ganglioplegischen Eigenschaften zu und dann ab. Die Ganglienblockade wird aber immer dauerhafter, je länger die an das quaternäre Ammonium angehängte Kette wird. Die Gruppe C₁₂ hat von der Serie die stärkste Curarewirkung.

Die gleichen Forscher⁵³ haben die Wirkungen von quaternären Alkyldiäthylaminoäthanol untersucht und haben festgestellt, daß die

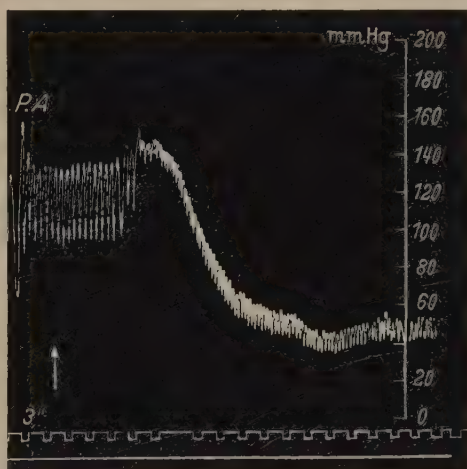


Abb. 5. Hund, Chloralosenarkose. Arterieller Blutdruck und Herzschlagfrequenz. Eine Dosis von 8 mg/kg Diisopropylfluorophosphat wurde intravenös verabfolgt und rief eine ausgeprägte Bradycardie hervor. ↑: Intravenöse Injektion von 10 mg/kg Tetraäthylammonium. Die Bradycardie verschwindet rasch.

Derivate mit der Gruppe C_8 bis C_{12} eine stärkere paralyisierende Nicotinwirkung haben als die Dimethyl-Homologen.

Diese Forscher⁵⁴ haben auch die pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanzen der Alkyltrimethylammoniumreihe mit einer Alkylkette (C_2 — C_{18}) mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen untersucht. Diese Stoffe haben Ganglienreiz- und Muscarinwirkung.

Das Di-jodäthyl des bis-(chinolyoxy-8')-1,5-pentan (3381 R.P.) übt dagegen eine starke ganglioplegische und Curarewirkung aus. Es hat keinen primären Ganglienreizeffekt.

Die Diäthylamino-alkoxy-benzol-jodäthylate, vor allem das Diäthylaminopropoxybenzol-jodäthylat haben starke ganglioplegische Wirkung (JACOB und DEPIERRE⁵⁵).

N-(beta-diaminoäthyl)-phenothiazin (Diparcol) und der Phenylcyclopentan-carbonsäureester des Diäthylaminoäthanol (Parpanit) und die Homologe des Phenothiazins und der Phenyl-cyclopentancarbonsäure ergeben eine deutliche Hemmung der Ganglientransmission und der vegetativen synaptischen Erregbarkeit. Diparcol und Parpanit haben ebenfalls Atropineffekte und eine zentrale depressorische Wirkung, besonders auf die motorischen Zentren. Sie wirken dem stimulierenden Effekt des Nicotins, des Acetylcholins und anderer Ganglienexcitantien auf die Ganglien sehr energisch entgegen. Sie stellen auch für die anderen pharmakologischen Effekte des Nicotins und des Acetylcholins sehr aktive Antagonisten dar^{41, 56, 57, 58}.

Von den tertiären ganglioplegischen Aminen seien die Diäthylaminoäthanol-Derivate, die 2,3- und 2,4-Dimethylpiperidine, die Thiophan-Derivate, besonders die D-3-4-(1',3'-dibenzyl-2'-ketoimidazolido)-1'-2'-trimethylen-thiophan-d-campho-sulfonat (Nu-2222) genannt⁵⁹.

Nach Ansicht einiger Autoren hemmen Atropin, Adrenalin, Nor-Adrenalin, Bazedrin und andere sympathicomimetische Amine auch die ganglionäre Transmission⁶⁰. Es ist aber hier festzustellen, daß die verwendeten Dosen im allgemeinen diejenigen übersteigen, die man als physiologische oder pharmakologische betrachtet. BURN und BÜLBRING^{61, 62} haben übrigens die Beobachtung gemacht, daß schwache Adrenalin-dosen die Ganglientransmission erleichtern und starke Dosen sie hemmen.

Vitamin B_1 (Thiamin) kann ganglioplegische Wirkung haben, ohne die Ganglien zu reizen (MAZZELLA⁶³).

Die *höheren Alkohole* hemmen oder paralisieren auch die Transmission oder die synaptische Erregbarkeit der Ganglien.

Zur Gruppe der *Antihistamine* gehören synthetische Substanzen, die ganglioplegische Wirkung, manchmal in Verbindung mit Atropinwirkung haben. Folglich können diese Substanzen gegen die Ganglienreizwirkung z. B. des Nicotins und des Acetylcholins Schutz bieten. Vor allem Trasentin gehört zu dieser Gruppe.

Es ist festzuhalten, daß die Stoffe, die die Transmission im Bereich der vegetativen Ganglien paralisieren, die Transmission und die Erregbarkeit der zentralen Synapsen des cardioinhibitorischen Vaguszentrums weder hemmen noch paralisieren⁴¹. Das gleiche gilt für Atropin und atropinähnliche Substanzen (Parpanit, Diparcol, Artane). Es ist noch hinzuzufügen, daß die Anticholinesterasestoffe (Eserin, Prostigmin, D.F.P.) die Transmission im Bereich des cardioinhibitorischen Vaguszentrums nicht erleichtern⁴¹.

Die Ganglienreizstoffe stimulieren im allgemeinen die synaptische Ganglienzelle. Genauer über den Mechanismus dieser Stimulierung kann noch nicht ausgesagt werden. Bei gewissen Stoffen, besonders bei den Anticholinesterasestoffen, nimmt man häufig an, daß Acetylcholin beim Mechanismus der Synapsen-Stimulierung eine Vermittlerrolle spielt. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die große Mehrzahl der Anticholinesterasestoffe vor allem die parasympathischen Ganglien in vivo reizt, die sympathischen Ganglien dagegen wenig oder gar nicht, und daß andererseits Ganglien einer bestimmten Art sich ihrer Wirkung überhaupt entziehen. Die Hypothese von der Vermittlerrolle des Acetylcholins bei der Wirkung der Ganglienreizstoffe mit Anticholinesterase-Effekt entbehrt also jeglicher Einheitlichkeit. Andere Hypothesen, die mit großer Vielzahl pharmakologischer Ganglienreizwirkungen rechnen, werden auf Grund dieser Feststellung erforderlich.

Was den Wirkungsmechanismus der ganglioplegischen und synaptolytischen Substanzen anbetrifft, nehmen verschiedene Forscher an, daß es sich um eine competitive Wirkung zwischen diesen Substanzen und Acetylcholin, dem Vermittler der synaptischen Ganglientransmission, handelt. Gewisse ganglioplegische Substanzen rufen in der Tat eine synaptische Depolarisation hervor, die eine Hemmung oder Paralisierung der Transmission und der Erregbarkeit durch Acetylcholin nach sich zieht. Diese ganglioplegischen Substanzen vermindern so die Empfindlichkeit der synaptischen Ganglienzelle gegenüber Acetylcholin, ohne daß sie die intraganglionäre Freisetzung von Acetylcholin bei der Reizung der präganglionären Fasern modifizieren. Nach unserer Ansicht ist die Tatsache, daß verschiedene Substanzen, vor allem die Cholinesterase-Hemmstoffe, die ganglioplegische und antisynaptische Wirkung verschiedener Stoffe unterdrücken, kein entscheidendes Argument. Es muß festgestellt werden, daß diese Antagonisten der ganglioplegischen und antisynaptischen Stoffe ihre antagonistische Wirkung auch dann noch ausüben, wenn die Cholinesterasen durch sie schon völlig inaktiviert sind. Es hat also den Anschein, daß ihre antagonistische Wirkung nicht an ihren Anticholinesterase-Effekt, sondern an einen anderen competitiven Wirkungsmechanismus, wahrscheinlich an ihren Polarisations- und Depolarisations-Effekt, gebunden ist. Es sei noch bemerkt, daß die Mehrzahl

der ganglioplegischen Substanzen nicht nur Antagonisten von Acetylcholin, sondern auch zahlreicher anderer Ganglienreizstoffe (Nicotin, Lobelin, Pilocarpin usw.) sind, die als Überträgerstoffe im Bereich der vegetativen Ganglien nicht in Frage kommen.

Die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Acetylcholin und den ganglioplegischen Substanzen mit den K-Ionen hat das Interesse der Forscher auch auf sich gezogen. Tatsächlich drängte sich oft der Gedanke auf, daß eine doppelte Acetylcholin- und Kaliumtransmission besteht, oder daß es einen Wirkungsmechanismus gibt, der das successive Eingreifen zweier Reizüberträgertypen erforderlich macht. Es ist außerdem bekannt, daß die Leitung des Nervenreizes in den vegetativen Ganglien mit einer Abspaltung von Kalium einhergeht. Es ist hier aber nochmals zu erwähnen, daß das Tetraäthylammonium, das eine sehr kräftige ganglioplegische Wirkung hat, die stimulierende Wirkung des Kaliums auf die Ganglien nicht beeinträchtigt. Citrat dagegen hat ganglioplegische Wirkung, was darauf hindeutet, daß möglicherweise auch das Calcium bei der Ganglientransmission eine Rolle spielt.

Wir glauben, daß diese, wenn auch nur recht kurze Betrachtung der Pharmakodynamie der Leitfähigkeit und der Erregbarkeit der vegetativen Ganglien, doch die komplexe Problematik der physiologischen Mechanismen der Transmission und der Erregbarkeit im Bereich der Ganglien einerseits und andererseits eine Deutung des pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus der Körper, die auf die vegetativen Ganglien Reiz- oder Hemmwirkung ausüben, aufzeigt.

Die pharmakologische Wirkung der Ganglienreiz- oder Hemmstoffe, die im allgemeinen auch noch andere pharmakologische Eigenschaften und Wirkungen auf die physiologischen Mechanismen der Selbststeuerung des arteriellen Druckes ausüben, ist aus diesem Grunde sehr komplex und vielseitig. In vielen Fällen muß ihr pharmakologischer Wirkungsmechanismus noch weiter aufgeklärt werden.

5. Adrenolytische und sympathicolytische Substanzen.

Seit der grundlegenden Entdeckung von DALE⁶⁴, daß die Alkaloide des Mutterkorns den blutdrucksteigernden Effekt des Adrenalins in einen blutdrucksenkenden umzukehren vermögen, sind eine große Anzahl von sogenannten „adrenolytischen und sympathicolytischen“ Substanzen entdeckt und experimentell geprüft worden.

Diese Stoffe gehören in erster Linie drei großen Gruppen an: Alkaloide, Benzolderivate und heterozyklische Derivate.

Es ist vorweg zu bemerken, daß diese Stoffe bei gewisser Dosierung die Adrenalin-Hypertension entweder aufheben oder in eine hypotonische umkehren, während die hypertonen Reflexe, die an die Integrität der Übertragung im Bereich der adrenergischen Peripherie

gebunden sind, im allgemeinen aufrechterhalten bleiben oder manchmal nur leicht abgeschwächt werden (Abb. 6). Dies beweist also, daß die adrenolytische Wirkung dieser Körper nicht unbedingt mit einer sympathicolytischen zusammenfällt (DE VLEESCHHOUWER⁶⁵).

Die Adrenolytica können ebenfalls die blutdrucksteigernden Effekte des Nor-Adrenalins, das als einer der Überträger der nervösen adrenerischen Erregung angesehen wird⁶⁶, entweder reduzieren oder unterdrücken und manchmal umkehren. Die Adrenolytica heben dagegen die aus Sympathicusreizwirkung des Adrenalins und Nor-Adrenalins resultierende Herzbeschleunigung nicht auf⁶⁵.

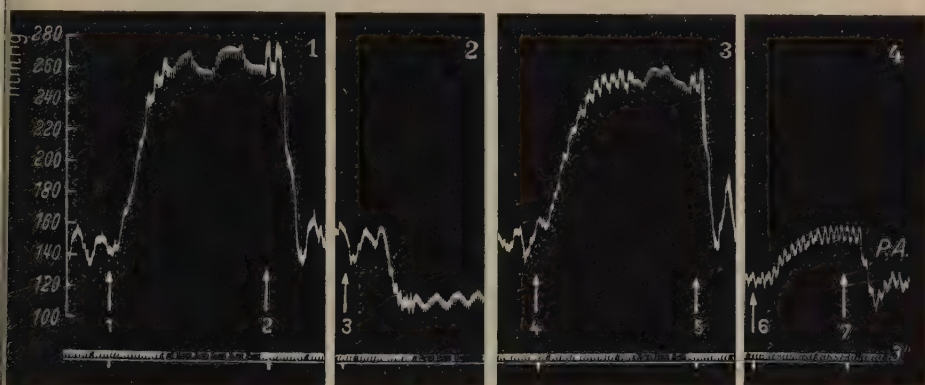


Abb. 6. Hund, 12 kg, Morphin-Chloralosenarkose, Tracheotomie, Vagus-Aortenerven sind durchtrennt. Blutdruck mit Quecksilbermanometer in der Art. fem. registriert. Zeit: 3 sec. — 1. ($\uparrow 1 - \uparrow 2$): Schließung und Öffnung der Car. comm. beiderseits. Zwischen 1 u. 2: Injektion von 15 mg/kg Dibenamin i. v. — 2. ($\uparrow 3$): Injektion von 0,05 mg Adrenalin i. v. — 3. ($\uparrow 4 - \uparrow 5$): Schließung und Öffnung der beiden Car. comm. Zwischen 3 u. 4: Injektion von 15 mg/kg Dibenamin i. v. — 4. ($\uparrow 6 - \uparrow 7$): Schließung und Öffnung der beiden Car. comm. (G. DE VLEESCHHOUWER).

Werden diese Stoffe in Dosen verabreicht, die nicht nur als adrenolytisch, sondern auch als sympathicolytisch anzusprechen sind, so bremsen oder unterdrücken sie die grundlegenden vasomotorischen Reflexe der Selbststeuerung des arteriellen Druckes, kehren sie aber nicht um. Unter solchen Umständen ergeben diese Substanzen tatsächlich eine lokalisierte pharmakologische Sympathectomie im Gebiet der adrenergischen Wirkung an der Peripherie, während die ganglioplegischen Substanzen eine pharmakologische Sympathectomie im Bereich der synaptischen Transmission der Ganglien auslösen.

Genaue pharmakologische Angaben über die verschiedenen adreno- und sympathicolytischen Substanzen werden in vorzüglicher Weise in der jüngsten Arbeit von BOVET und BOVET-NITTI³⁸ und in den Veröffentlichungen von NICKERSON⁶⁶, ROTHLIN⁶⁷ und DE VLEESCHHOUWER⁶⁵ gemacht.

Von den *natürlichen und synthetischen Alkaloiden* sind besonders zu erwähnen: Ergotamin, Ergotoxin, Dihydroergotamin, Corynanthin, Yohimbin und Hydrocinchonidin.

Von den *Benzylderivaten* sind besonders zu erwähnen: N,N-dibenzyl-beta-chlor-äthylamin (Dibenamin), Phenoxyäthyl-diäthylamin, N-isopropyl-N-phenyl-N'-diäthylamin-äthan, Phenyläthyl-diäthylamin. Von den *heterocyclischen Derivaten*: Piperidinomethylbenzodioxan (933 F), Diäthylamino-methylbenzodioxan (883 F), das linksdrehende Isomere des 883 F, N-methyltetrahydroisochinolin, N-phenyl-piperazin, Benzylimidazolin (Priscol) und Chinolin.

Von den anderen *Adreno- und Sympathicolytica*, die manchmal von minderer Bedeutung sind, seien erwähnt: Ergometrin (Ergobasin), Yohimbinsäure, Corynanthinsäure, Yohimbol, Yohimbon, Corynanthon, Desoxyyohimbol, Apoyohimbin, Chinin, Chinidin, Hydrastin, Methoxyhydrastin (Cotarnin), Papaverin, Laudanosin, Coffein, Theobromin, Theocin und harnsaures Lithium.

Diese Stoffe haben auch einige wichtige therapeutische Anwendungsgebiete. Man sollte sich aber vor Augen halten, daß diese Stoffe bei gewisser Dosierung nicht nur die sympathomimetische Wirkung des Adrenalins, des Nor-Adrenalins und anderer Stoffe hemmen und umkehren, sondern auch die adrenergische Innervation, und daß sie derart die physiologischen Regulationsmechanismen des arteriellen Druckes hemmen oder paralysieren.

6. Andere Stoffe.

Zahlreiche andere Substanzen sind noch auf ihre Wirkung auf die Selbststeuerung des Blutdruckes untersucht worden.

Klinische Dosen von *Tubocurarin* und *Methyl-tubocurarin* hemmen die cardiovasculären Reflexe des Sinus caroticus nicht oder nur in geringem Maße. Starke Dosen dieser Alkaloide deprimieren oder paralysieren diese Reflexe^{68, 69}. Diese Wirkung des Tubocurarins und des Methyl-tubocurarins hängt mit ihrer ganglioplegischen Wirkung zusammen, die ihrerseits durch Eserin oder Prostigmin aufgehoben werden kann. Von den synthetischen Substanzen mit Curare-Effekt sind *Flaxedil* und *Decamethonium* (C-10) praktisch ohne ganglioplegische und depressorische Wirkung auf die sino-carotischen Reflexe (VAN DEN OSTENDE⁷⁰, ATANACKOVIC⁷¹).

Blutübertragung von *Blut mit Citratzusatz* nach Blutverlust und Kreislaufkollaps stellt die durch den Blutverlust gehemmten oder paralysierten vasomotorischen Sinus-caroticus-Reflexe nur sehr unvollständig wieder her, während eine Übertragung von *Blut mit Heparinzusatz* diese Reflexe völlig wiederherstellt (HEYMANS und VERSTRAETE⁷²). *Dextran*, ein Blutplasmaersatzmittel, hemmt die Sinus-caroticus-Reflexe nicht

und stellt sie wieder her, wenn es bei Kreislaufkollaps verabreicht wird (VAN DEN HEUVEL-HEYMANS⁷³) (Abb. 7).

Schwache Dosen von Äthylalkohol können zunächst die vasohyper-tonischen Reflexe der Blutdruckregulation stimulieren, während diese Reflexe stark gehemmt oder paralysiert werden, wenn der Alkoholspiegel im Blut 2—4 pro mille erreicht. Methylalkohol kann die gleichen depressorischen Reaktionen hervorrufen, die allerdings länger anhalten, als bei Äthylalkohol (HEYMANS, CASIER und DELAUNOIS⁷⁴).

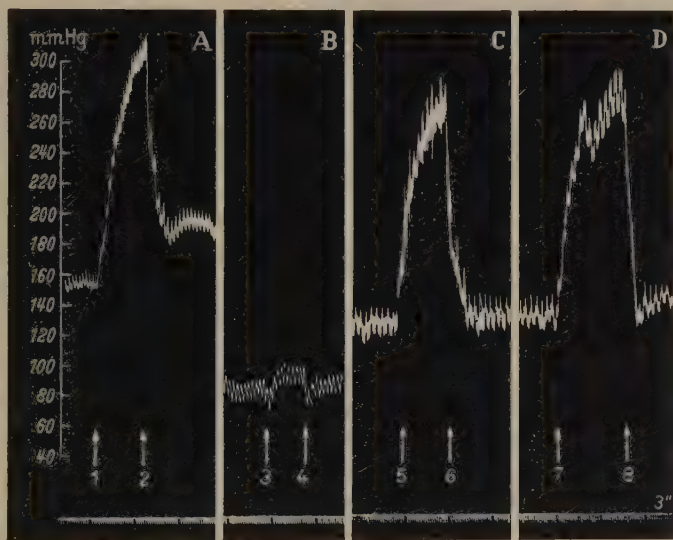


Abb. 7. Hund, 8,5 kg, Chloralosenarkose, die Vagus-Aortanerven sind durchschnitten. Blutdruck in der Art. fem. registriert. A: Vor dem Aderlaß. 1: Schließung und 2: Öffnung der Carotis communis beiderseits. Zwischen A und B Aderlaß von 400 cm³. B: Während des circulatorischen Kollapses. 3: Schließung und 4: Öffnung der Carotis communis beiderseits. Die hypertonen Reflexe vom Carotissinus und die arterielle Blutdruckreserve treten nicht auf. Das Tier bleibt 90 min lang im Kollaps. Zwischen B und C langsame Infusion von 400 cm³ Dextranlösung. C: Unmittelbar nach der Dextraninfusion. 5: Schließung und 6: Öffnung der Carotis communis beiderseits. Der arterielle Blutdruck ist auf ein normales Niveau zurückgekehrt und die hypertonen Carotissinusreflexe und die arterielle Blutdruckreserve treten wieder auf. D: 4 Std nach der Infusion. 7: Schließung und 8: Öffnung der Carotis communis beiderseits. Der arterielle Blutdruck bleibt auf seinem normalen Niveau. Die hypertonen Carotissinusreflexe behalten ebenso wie die arterielle Blutdruckreserve ihre normalen Werte bei (G. VAN DEN HEUVEL-HEYMANS).

Kleine *Ephedrindosen* hemmen die depressorischen Carotissinus-Reflexe, während starke Dosen die blutdrucksenkenden und -steigernden Reflexe paralysieren.

Methyl-tetrahydro-isochinolin, *Histamin*, *Pepton* und der *anaphylaktische Schock* hemmen oder unterdrücken die vasomotorischen Reflexe sino-carotischen Ursprungs (GRIMSON und SHEN⁷⁶).

Intravenöse Injektion schwacher *Adrenalin*- oder *Tyramindosen* wirkt nicht auf die vasomotorischen Carotis-Sinus-Reflexe. *Picrotoxin*

und *Gravitol* können diese Reflexe hemmen oder paralysieren, während *Ascorbinsäure* selbst in starken Dosen ohne Wirkung ist (DONATELLI und SHEN^{77, 78}).

Völlige *Entfernung der Nebennieren* paralysiert nach einer gewissen Zeit die steigernden Reflexe der Arteriendruckregulierung. Bei Verabreichung von *Nebennierenrindenhormonen* werden die Reflexe wieder hergestellt (NOWAK⁷⁹).

Diphtherie-Toxin hemmt oder unterdrückt die Carotissinus-Reflexe (REGNIERS und DE VLEESCHHOUWER⁸⁰).

Digitalis und *Digitalis-Glykoside* verstärken den cardio-inhibitorischen Vagustonus und folglich die Bradycardiereflexe sino-carotischen und cardio-aortischen Ursprungs; sie haben keinen Einfluß auf die vasomotorischen Reflexe (HERING¹).

Die durch *Digitalis* hervorgerufene Herzverlangsamung beruht auf einem Reflexmechanismus und hängt mit der Aufrechterhaltung des reflektorischen cardio-inhibitorischen Vagustonus zusammen, der auch cardio-aortischen und sino-carotischen Ursprungs ist (HEYMANS und HEYMANS⁸¹).

Calciumchlorid verstärkt die vagalen Herzreaktionen nach Reizung des Nervus caroticus (HERING¹). *Hypocalcaemie* reduziert die vasomotorischen Reflexe (GLEY und DE KOKAS⁸², BOUCKAERT und REGNIERS⁸³). Diese Reflexe können durch Injektion von Calcium, Parathyreoidea-Hormon oder Vitamin D wiederhergestellt werden.

Intravenöse oder intracisternale Injektion von *Kalium* kann die vasohypertonischen Carotissinus-Reflexe stimulieren, während eine intracisternale Injektion von *Calcium* diese zentralstimulierenden Kaliumwirkungen wieder aufhebt (LEUSE⁸⁴).

Inhalation von *Benzol* unterdrückt die Sinus-caroticus-Reflexe (DANIELOPOLU und MARCU⁸⁵, DAUTREBANDE⁸⁶).

Injektionen von *Magnesiumsulfat* hemmen oder paralysieren die vasomotorischen Reflexe der Selbststeuerung des arteriellen Druckes. Die Injektion von Calcium stellt diese Reflexe wieder her (HEYMANS und CAPET⁸⁷).

Substanzen mit blutdrucksenkender Wirkung wie *Amylnitrit* und *Nitroglycerin* hemmen oder paralysieren die vasohypertonischen cardio-aortischen und sino-carotischen Reflexe (VERWORN⁸⁸, SOLLMANN und PILCHER⁸⁹). CYON⁹⁰ gibt an, daß *Hypophysin* die Reflexe cardio-aortischen Ursprungs verstärkt.

Die *Kohlensäure* spielt ebenfalls eine Rolle im Regulierungsmechanismus des arteriellen Druckes. Verschiedene Forscher haben bestätigt, daß Hypo- oder Akapnie die vasohypertonischen Sinus-caroticus-Reflexe reduzieren oder paralysieren. Die jüngsten Forschungen von HEYMANS und JACOB⁹¹ haben jedoch gezeigt, daß bei Akapnie, wenn sie nicht mit

arterieller Hypotonie verbunden ist, die Reflexe völlig erhalten bleiben. Eine leichte Hyperkapnie kann die Reflexe stimulieren, während starke Hyperkapnie sie hemmt.

Bezüglich des *Sauerstoffs* haben die Versuche von VON EULER und LILJESTRAND⁹² ergeben, daß bei Katze und Kaninchen eine Inhalation von reinem Sauerstoff die vasohypertonischen Reflexe, die gewöhnlich durch Verschuß der Carotis communis ausgelöst werden, in erheblichem Maße reduziert werden, während eine Hypoxämie die vasohypertonischen Reaktionen verstärkt. BRAUNER, BRÜCKE und KAINDL⁹³ haben an Katzen und Hunden in Chloralosenarkose und am nicht anästhetisierten Hund die gleichen Beobachtungen gemacht.

Was die *Asphyxie* anbelangt, so ist festzustellen, daß *Hypoxämie* und leichte *Hyperkapnie* die vasopressorischen Sinus-caroticus-Reflexe stimulieren können, während eine starke Hypoxämie oder Asphyxie sie hemmt oder paralyisiert.

7. Wesentliche Rolle des Tonus der Arterienwände der Aorta und Sinus-caroticus-Region bei der Reflexsteuerung des arteriellen Druckes.

Pharmakologische Wirkungen.

Durch experimentelle Beobachtungen von KOCH² und uns selbst³ wurde nachgewiesen, daß die Pressoreceptoren des Sinus-caroticus nicht direkt gegenüber Druck, sondern gegenüber Deformation der Arterienwand, in denen die Receptoren liegen, empfindlich sind. Auch die Versuche von HAUSS, KREUZINGER und ASTEROTH⁹⁵ haben ergeben, daß die Erfolgsorgane des Sinus caroticus nicht drucksensibel sind, sondern daß eine Hypertension nur insoweit wirken kann, als sie die Arterienwand der Gefäße des Sinus caroticus zu dehnen vermag.

Auf Grundlage dieser Experimente hat VOLHARD⁹⁶ eine Hypothese aufgestellt, daß essentielle Hypertonie durch eine Verminderung des reflektorischen Tonus der Blutdruckzügler ausgelöst werden kann. Diese Verminderung des Tonus der Zügler hinge mit einer Verminderung der Ausdehnungsfähigkeit (Abnahme der Dehnbarkeit) der Arterienwände, in denen die Receptoren der Blutdruckzügler gelegen sind, zusammen.

Durch diese Experimente und Vermutungen wurden wir dazu angeregt, das Problem von der experimentellen Seite her anzugehen (HEYMANS und VAN DEN HEUVEL-HEYMANS⁹⁷).

Um den Tonus und die Dehnbarkeit der Arterienwände des Sinus-caroticus zu modifizieren, haben wir verschiedene pharmakologische Substanzen verwendet, die dafür bekannt sind, daß sie die Arterienwand zusammenziehen oder zum Erschlaffen bringen. Diese Substanzen wurden in kleinen Mengen in das Bindegewebe, das die Arterienwand des Sinus caroticus umgibt, injiziert. Diese Versuche wurden am Hund

vorgenommen, bei dem man durch cervicale Sektion der beiden Vagus-Aortanerven die Cardio-Aortanerven ausgeschaltet hatte, um so die Reflexregulierung des arteriellen Druckes auf den Sinus caroticus allein zu beschränken. Der arterielle Druck wurde an der Arteria femoralis gemessen.

Es folgen einige Ergebnisse dieser Versuche:

Ein Verschuß der Carotis communis (Hypotonie im Sinus caroticus) löst die bekannten vaso-hypertonischen Reflexe aus. Aufhebung dieses Verschlusses der Carotis communis (Blutdruckanstieg im Sinus caroticus)



Abb. 8. Hund in Morphin-Chloralosenarkose, die Vagus-Aortanerven sind durchschnitten. Arterieller Blutdruck der Femoralis. 1 und 2 Schließung und Öffnung der Carotis communis beiderseits. — Hypertonischer Reflex. Zwischen I und II lokale Applikationen von Noradrenalin am Carotis sinus. — Arterielle Hypotension. 3 u. 4: Schließung und Öffnung der Carotis communis beiderseits. — Kein hypertonischer Reflex. 5: Durchschneidung der Carotissinusnerven. — Starke Hypertension.

bringt den allgemeinen Arteriendruck auf seine normale Höhe zurück (Abb. 8). Lokale Adrenalin-, Nor-Adrenalin- oder Pitressinanwendung auf die Carotissinus ruft nach 2—3 minutlicher Latenzzeit einen allmählichen und sehr erheblichen Abfall des allgemeinen arteriellen Druckes hervor. Je nach der verabreichten Menge bleibt diese Hypotonie 30 bis 90 min bestehen. Während dieser Hypotoniephase treten keine hypertensiven Reflexe auf, wie sie normalerweise durch den Verschuß der Carotis communis aufgelöst werden, oder sie sind sehr wenig markant (Abb. 8).

Die gleichen Phänomene sind nach lokaler Carotissinus-Anwendung von Diacetyl-adrenalin-thiosulfonsäure (N-14) zu beobachten (WICK⁹⁸, HEYMANS, HYDE und TERP⁹⁹).

Diese allgemeine arterielle Hypotonie und die Unterdrückung des hypertonen Carotissinusreflexes rühren von einer Stimulierung der Pressoreceptoren des Sinus caroticus her. Eine Durchtrennung der beiden Sinus-caroticus-Nerven im Laufe der Phase der allgemeinen Hypotonie löst tatsächlich eine sehr starke Steigerung des allgemeinen Arteriendruckes aus (Abb. 8).

Es ist zu bemerken, daß PALME¹⁰⁰ und WICK⁹⁸ bereits beobachtet hatten, daß nach Adrenalin oder N-14-Einbringung am Sinus-Caroticus des Hasen oder Kaninchens der allgemeine Arteriendruck erheblich heruntergeht und daß die Sektion der Sinus-caroticus-Nervenstränge in diesem Augenblick eine Hypertonie auslöst. Diese Forscher haben

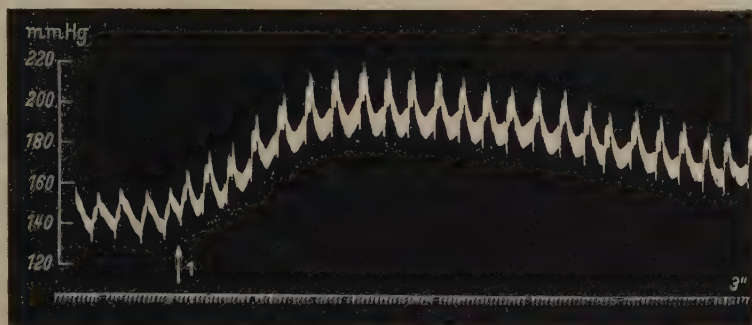


Abb. 9. Hund, 17,5 kg, Morphin-Chloralosenarkose, die Vagus-Aortanerven sind durchtrennt. Arterieller Blutdruck der Femoralis. 0,25 cm³ einer 1‰igen Lösung von N-(2-bromäthyl)-N-äthyl-1-naphtyl-methylamin-HBr (SY 28) wurden auf jeden Carotissinus gebracht. 1: Lokale Applikation auf jeden Carotissinus von 0,25 cm³ einer 1‰igen Lösung von 1-Noradrenalin HCl. — Arterielle Hypertension.

diese Reaktion einer Stimulierung von Chemoreceptoren durch Adrenalin oder N-14 zugeschrieben. Nach ihrer Ansicht soll diese Stimulierung eine reflektorische Vasodilatation und eine Hypotonie hervorrufen. MEURER¹⁰¹ hat auch beobachtet, daß die Aufbringung von Adrenalin auf den Sinus caroticus beim Menschen, arterielle Hypotonie erzeugt, die er auch einer Stimulierung von Chemoreceptoren zuschreibt.

In einer anderen Gruppe von Versuchen haben wir festgestellt^{102, 103}, daß die lokale Verabfolgung einer adrenolytischen Substanz am Sinus caroticus wie z. B. Dibenamin, Dihydroergotamin oder S.Y. 28 rasch die Wirkungen von Adrenalin oder Nor-Adrenalin, wenn dieses auf die Arterien des Sinus caroticus gebracht wird, auslöscht. Hierbei werden durch die Vorgabe des Adrenolyticums die depressorischen Reflexe des Adrenalins bzw. Nor-Adrenalins in pressorische umgewandelt. Bringt man vorher ein Adrenolyticum auf den Sinus caroticus, so werden die reflektorischen hypotonischen Effekte des Adrenalins und Nor-Adrenalins, die auf den Sinus caroticus gegeben worden waren, in eine reflektorische Steigerung des arteriellen Druckes umgekehrt (Abb. 9).

Im Verlaufe einer anderen Gruppe von Versuchen^{97, 103} haben wir pharmakologische Substanzen verwendet, die dafür bekannt sind, daß sie die Arterienwand zum Erschlaffen bringen. Wenn man Priscool, Papaverin oder Kaliumchlorid auf den Sinus caroticus bringt, so folgt eine Steigerung des Arterien Druckes.

Diese Experimente haben also erwiesen, daß die Substanzen, die auf den Tonus und auf den Dehnungswiderstand der Arterienwand des Sinus caroticus einwirken, die Pressoreceptoren erregen oder hemmen und auf diese Weise die reflektorische Regulierung der Blutdruckhöhe modifizieren. Von ihnen wird dann der allgemeine arterielle Druck, seine Senkung oder Steigerung ausgelöst.

Diese Versuche haben die grundlegende Rolle des Tonus und des Dehnungswiderstandes der Arterienwand, in welcher die Pressoreceptoren des Sinus caroticus gelegen sind, für die Selbststeuerung des Blutdruckes erwiesen.

Bei jeder Blutdrucksteigerung, die die Arterienwände, in denen sich die Pressoreceptoren befinden, auszudehnen trachtet, widersetzen sich die Arterienwände dieser Ausdehnung mehr oder weniger. Hierdurch werden die Pressoreceptoren entsprechend erregt, und zwar einerseits durch die Deformation der Arterienwand und andererseits durch den Widerstand, den diese Wand der Deformierung entgegensetzt. Die Pressoreceptoren sind zwischen den beiden Erregungsmechanismen eingeklemt: die Blutdrucksteigerung, welche die Arterienwand deformiert, und den Widerstand der Wand gegenüber dieser Deformation. Der zweite von diesen beiden Mechanismen ist der bedeutendere und wichtigere in bezug auf die Erregung der Pressoreceptoren.

Bei Verminderung des Tonus und des Widerstandes der Arterienwände gegenüber ihrer Ausdehnung stellt sich der Blutdruck durch einen Reflexmechanismus auf ein höheres Niveau ein. Tatsächlich ist dann ein höherer Arterien Druck erforderlich, um die Receptoren der Blutdruckzügler im gleichen Maße zu erregen. Ein derartiger Mechanismus könnte die Grundlage der sogenannten essentiellen Hypertonie sein. Die Hypothese von VOLHARD muß also umgekehrt werden. Tatsächlich könnte die Zunahme und nicht die Abnahme der Dehnbarkeit der Arterienwände, in denen die Pressoreceptoren der Blutdruckzüglernerven liegen, der Grund für die essentielle Hypertonie sein.

Es ist noch zu erwähnen, daß experimentelle Feststellungen im Laboratorium von ZOTTERMAN¹⁰⁴ ergeben haben, daß lokale Anwendung von Adrenalin oder Nor-Adrenalin am Sinus caroticus eine bedeutende Vergrößerung des Wirkungspotentials der pressoreceptorischen Nervenfasern des Sinus caroticus nach sich zieht.

Andererseits haben wir neuerdings experimentell nachweisen können¹⁰⁵, daß die lokale Anwendung von Nor-Adrenalin oder Adrenalin am Sinus

caroticus, dessen abführende Arterien abgebunden waren, eine Zusammenziehung der Arterienwände und folglich eine Drucksteigerung im Sinus caroticus hervorruft (Abb. 10). Die Drucksteigerung wurde

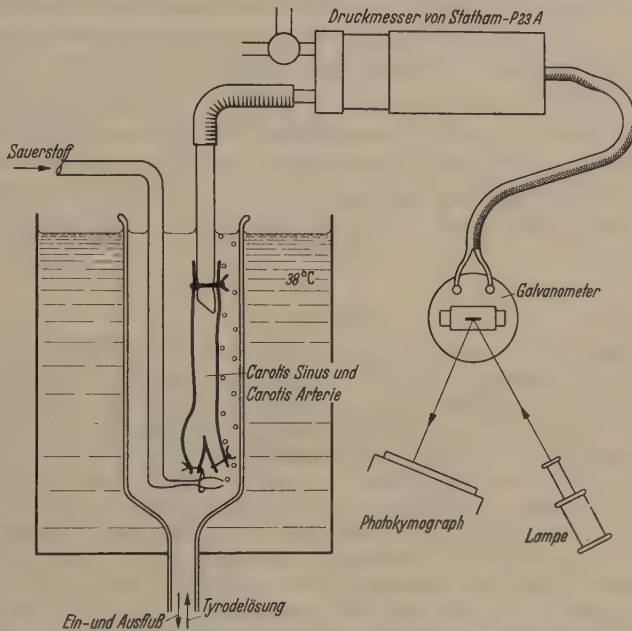


Abb. 10. Kurve des Innendruckes im isolierten Carotissinus (Technik siehe Abb. 11). Zugabe von Noradrenalin in RINGER (Konzentration 10^{-6}) Kontraktion der Arterienwand und Anstieg des Druckes im Arteriensack. 2: Ersatz der Noradrenalin-haltigen RINGER-Lösung durch normale RINGER-Lösung. — Fortschreitende Erschlaffung der Arterienwand und Rückgang des Druckes im Sinus caroticus zur Norm.

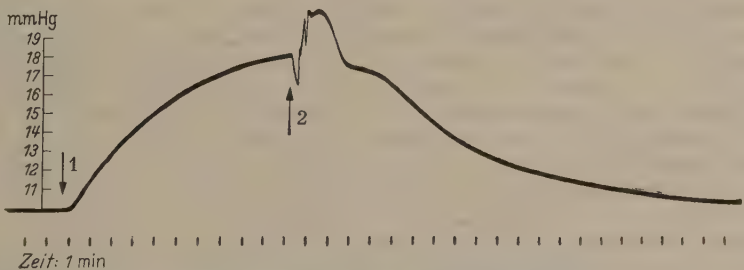


Abb. 11. Schema der Technik, um den Tonus und die Dehnbarkeit der Arterienwand sowie den Innendruck des isolierten Carotissinus zu messen.

gemessen, indem man die Caroti communis und den Sinus caroticus-Sack mit einen „Pressure transducer von Statham“ verbindet (Abb. 11).

Diese Beobachtungen stimmen mit denen überein, die wir oben beschrieben haben und bestätigen unsere Schlußfolgerungen bezüglich der

grundlegenden Rolle des Tonus und des Widerstandes der Arterienwand, in der die Pressoreceptoren liegen, bei der Selbststeuerung des Blutdruckes.

Was die physiologische Bedeutung dieser experimentellen Ergebnisse angeht, sei auf BACQ und CANNON¹⁰⁶ und SCHMITERLÖW¹⁰⁷ hingewiesen, die nachgewiesen haben, daß in der Arterienwand bedeutende Mengen von Adrenalin und Nor-Adrenalin vorhanden sind. Aus dieser Tatsache kann man schließen, daß die Regulierung des Tonus und des Dehnungswiderstandes der Arterienwand und damit die Mechanismen der physiologischen Selbststeuerung des arteriellen Druckes auf biologische Wirkungen dieser Substanzen auf die Arterienwände zurückgeführt werden könnten.

Literatur.

- ¹ HERING, H. E.: Die Carotissinusreflexe auf Herz und Gefäße. Dresden und Leipzig: Theodor Steinkopff 1927. — ² KOCH, E.: Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes. Dresden und Leipzig: Theodor Steinkopff 1931. — ³ HEYMANS, C.: Le sinus carotidien et les autres zones vasosensibles reflexogènes. Paris: Presses Universitaires. London: Lewis and C^o, 1929. — ⁴ HEYMANS, C., J. J. BOUCKAERT et P. REGNIERS: Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Paris: G. Doin et Cie, 1933. — ⁵ KOCH, E., u. H. MIES: *Krkh.forschg* **7**, 241 (1929). — ⁶ NOWAK, S. J. G.: *Ann. Surg.* **111**, 102 (1940). — ⁷ GRIMSON, K. S.: *Arch. Surg.* **43**, 284 (1941). — *Ann. Surg.* **114**, 753 (1941). — ⁸ NOWAK, S. J. G., and I. J. WALKER: *New England J. Med.* **220**, 209 (1939). — ⁹ LAMPEN, H.: Vortrag Med. Ges. Frankfurt a. M. (1949). — ¹⁰ DE CASTRO, F.: *Trab. Inst. Cajal* **24**, 365 (1926); **25**, 331 (1927); **32**, 297 (1940). — ¹¹ HOVELACQUE, A., J. MAES, L. BINET et R. GAYET: *Presse Méd.* **1930**, 449. — ¹² NONIDÉZ, J. F.: *Amer. J. Anat.* **57**, 259 (1935). — *J. of Anat.* **70**, 215 (1936). — ¹³ SUNDER-PLASSMANN, P.: *Z. Anat.* **93**, 567 (1930). — ¹⁴ PALME, F.: *Z. mikrosk.-anat. Forschg* **36**, 391 (1934). — *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **183**, 170 (1936). — *Z. exper. Med.* **113**, 415 (1944). — ¹⁵ WATZKA, M.: *Anat. Anz. Erg.-H.* **71**, 185 (1931); **78**, 108 (1934). — *Z. Anat.* **108**, 61 (1937). — ¹⁶ ASK-UPMARK, E.: *Acta psychiatr. (Københ.) Suppl.* **6** (1935). — ¹⁷ DE BOISSEZON, P.: La zone réflexogène carotidienne. Toulouse: Librairie Marquiste 1942. — ¹⁸ BACQ, Z., L. BROUHA et C. HEYMANS: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **48**, 429 (1934). — ¹⁹ HEYMANS, C.: Introduction to the Regulation of Blood Pressure and Heart Rate. Springfield (Illinois, U.S.A.): Charles C. Thomas 1950. — ²⁰ FLOREY, H., and H. M. MARVIN: *J. of Physiol.* **64**, 318 (1927/28). — ²¹ VERCAUTEREN, E.: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **42**, 339 (1932). — ²² HEYMANS, C., et FR. BAYLESS: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **56**, 419 (1937). — ²³ NOWAK, S. J. G.: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **60**, 118 (1938). — ²⁴ VERSTRAETE, J. R.: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **78**, 283 (1949). — ²⁵ ATANACKOVIC, D., and DE JONGH, D. K.: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **82**, 494 (1950). — ²⁶ DOUGLAS, D. W., I. R. INNIS and H. W. KOSTERLITZ: *J. of Physiol.* **111**, 215 (1950). — ²⁷ NEIL, E., C. R. M. REDWOOD and A. SCHWEITZER: *J. of Physiol.* **109**, 259 (1949). — ²⁸ ATANACKOVIC, D., and SV. DALGAARD-MIKKELSEN: *Arch. Internat. Pharmacodynamie* **85**, 1 (1951). — ²⁹ HEYMANS, C., J. J. BOUCKAERT and P. BERT: *Bull. Acad. Méd. Belg.* **1933**, 109. — ³⁰ MOISSEZEFF, E.: *Z. exper. Med.* **53**, 696 (1926). — ³¹ WEESE, H.: *Zbl. f. Chirurgie* **66**, 1233 (1939). — ³² SCHAEFFER, H.: *Pflügers Arch.* **249**, 405 (1947). — ³³ KOELLE, G. B., and A. GILMAN: *J. of Phar-*

- macol. **95**, Part. II, 166 (1949). — ³⁴ VAN DER LINDEN, P.: Arch. Internat. Pharmacodynamie **46**, 63 (1933). — ^{35a} VERLOT, M.: Arch. Internat. Pharmacodynamie **54**, 370 (1936). — ^{35b} HERMANN, H., F. JOURDAN et R. FROMENT: C. r. Soc. Biol. Paris **127**, 1489 (1938). — ³⁶ HEYMANS, C., R. PANNIER et R. VERBEKE: Arch. Internat. Pharmacodynamie **72**, 405 (1946). — ³⁷ HEYMANS, C., and J. JACOB: Arch. Internat. Pharmacodynamie **74**, 233 (1947). — ³⁸ BOVET, D., et F. BOVET-NITTI: Structure et activité pharmacodynamique du système nerveux végétatif. Bâle: S. Karger 1948. — ³⁹ BURGER, A. S. V., C. H. KEELE, M. CHENNELLS, G. DE CASTILLO, W. F. FLOYD, D. SLOME and S. WRIGHT: Nature (Lond.) **160**, 760 (1947). — ⁴⁰ VERBEKE, R., and Z. VOTAVA: Arch. Internat. Pharmacodynamie **79**, 367 (1949). — ⁴¹ HEYMANS, C.: Les substances anticholinestérasiques. Exposés Ann. Bioch. Méd. 12^e Série (1951). — ⁴² ATANACKOVIC, D.: Arch. Internat. Pharmacodynamie **85**, 78 (1951). — ⁴³ HEYMANS, C., et J. JACOB: Arch. Internat. Pharmacodynamie **74**, 232 (1947). — ⁴⁴ HAZARD, R.: Actualités Pharmacologiques, 1^{re} Série. Paris: Masson et Cie 1949. — ⁴⁵ ACHESON, G. H., and S. A. PEREIRA: J. of Pharmacol. **87**, 273 (1946). — MOE, G. K., and W. A. FREIBURGER: J. o. Pharmacol. **98**, Part II, 61 (1950). — ⁴⁶ HEYMANS, C., et A. HOORENS: Arch. Internat. Pharmacodynamie **80**, 347 (1949). — ⁴⁷ BACQ, Z., et R. WEEKERS: Bull. Acad. Méd. Belg. **1949**, 489. — ⁴⁸ DALLEMAGNE, M. J., and E. PHILIPPOT: Arch. Internat. Pharmacodynamie **79**, 413 (1949). — ⁴⁹ CHITTUM, J. R., F. H. LONGINO, B. H. METCALF and K. S. GRIMSON: Fed. Proc. **8**, 25 (1949). — ⁵⁰ HAMBOURGER, W. E., D. L. COOK, M. M. WINBURY and H. B. FREESE: J. of Pharmacol. **99**, 245 (1950). — ⁵¹ PATON, W. D. M., and E. J. ZAIMIS: Nature (Lond.) **162**, 810 (1948). — Brit. J. Pharmacol. **4**, 381 (1949). — ⁵² DALLEMAGNE, M. J., et E. PHILIPPOT: Arch. Internat. Pharmacodynamie **84**, 189 (1950). — ⁵³ PHILIPPOT, E., et M. J. DALLEMAGNE: Arch. Internat. Pharmacodynamie **87**, 236 (1951). — ⁵⁴ DALLEMAGNE, M. J., et E. PHILIPPOT: Arch. Internat. Pharmacodynamie **87**, 127 (1951). — ⁵⁵ JACOB, J., et F. DEPIERRE: C. r. Acad. Sci. Paris **231**, 554 (1950). — Arch. Internat. Pharmacodynamie **83**, 1 (1950). — ⁵⁶ HEYMANS, C., et G. DE VLEESCHOUWER: Arch. Internat. Pharmacodynamie **75**, 307 (1948). — ⁵⁷ HEYMANS, C., J. J. ESTABLE et CASTILLO DE BONNEVEAUX: S. Arch. Internat. Pharmacodynamie **79**, 123, 185 (1949). — ⁵⁸ SALERNO, P. R., and J. M. COON: J. of Pharmacol. **95**, 240 (1949). — ⁵⁹ RANDALL, L. O., W. G. PETERSON and G. LEHMANN: J. of Pharmacol. **97**, 48 (1949). — ⁶⁰ MARRAZZI, A. S.: J. of Pharmacol. **65**, 395 (1939). — MARRAZZI, A. S., and R. N. MARRAZZI: J. Neurophysiol. **10**, 165 (1947). — ⁶¹ BÜLBRING, E., and J. H. BURN: J. of Physiol. **101**, 289 (1942). — ⁶² BÜLBRING, E.: J. of Physiol. **103**, 55 (1944). — ⁶³ MAZZELLA, H.: Arch. Internat. Pharmacodynamie **86**, 434 (1951). — ⁶⁴ DALE, H. H.: J. of Pharmacol. **6**, 147 (1914). — ⁶⁵ DE VLEESCHOUWER, G. R.: Over Sympathicolytica en Adrenolytica. Thesis (1950). — ⁶⁶ NICKERSON, M.: J. of Pharmacol. **95**, Part II, 27 (1949). — ⁶⁷ ROTHLIN, E.: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissensch. **2**, 249 (1947). — ⁶⁸ HEYMANS, C.: Experientia **2**, (1946). — Arch. Néerl. Physiol. **28**, 419 (1946). — Arch. Internat. Pharmacodynamie. — ⁶⁹ HEYMANS, C., H. MAZZELLA et E. MIGLIARO: Arch. Internat. Pharmacodynamie **79**, 343 (1949). — ⁷⁰ VAN DEN OSTENDE: A.: Arch. Internat. Pharmacodynamie **75**, 419 (1948); **86**, 439 (1951). — ⁷¹ ATANACKOVIC, D.: Arch. Internat. Pharmacodynamie **81**, 397 (1950); **83**, 277 (1950). — ⁷² HEYMANS, C., et J. VERSTRAETE: Arch. Internat. Pharmacodynamie **76**, 432 (1948). — ⁷³ VAN DEN HEUVEL-HEYMANS, G.: J. of Physiol. **111**, 15 P (1950). — Arch. Internat. Pharmacodynamie **83**, 308 (1950). — ⁷⁴ HEYMANS, C., H. CASIER et A. L. DELAUNOIS: Arch. Internat. Pharmacodynamie **71**, 103 (1945). — ⁷⁵ HAUSS, W. H., and T. C. R. SHEN: Arch. Internat. Pharmacodynamie **63**, 113 (1939). — ⁷⁶ GRIMSON, K. S., and T. C. R. SHEN: Arch. Internat. Pharmacodynamie **62**, 474 (1939). — ⁷⁷ DONA-

TELLI, L., and T. C. R. SHEN: C. r. Soc. Biol. Paris **129**, 37 (1938). — ⁷⁸ DONATELLI, L., and T. C. R. SHEN: Arch. Internat. Pharmacodynamie **60**, 331 (1938). — ⁷⁹ NOWAK, S. J. G.: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1731 (1934). — ⁸⁰ REGNIERS, P., and G. DE VLEESCHHOUWER: Arch. Internat. Pharmacodynamie **49**, 80 (1934). — ⁸¹ HEYMANS, J. F., and C. HEYMANS: J. of Pharmacol. **29**, 203 (1926). — ⁸² GLEY, P., et DE KOKAS: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 902 (1929). — ⁸³ BOUCKAERT, J. J., et P. REGNIERS: Arch. Internat. Pharmacodynamie **39**, 225 (1930). — ⁸⁴ LEUSEN, I.: Arch. Internat. Pharmacodynamie **75**, 422 (1948); **77**, 48 (1948). — ⁸⁵ DANIELOPOLU u. MARCU: Klin. Wschr. **1931**, 2398. — C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 761 (1932). — ⁸⁶ DAUTREBANDE, L.: Presse méd. **43**, 2025 (1935). — ⁸⁷ HEYMANS, C., et L. CAPET: Arch. Internat. Pharmacodynamie **71**, 164 (1945). — ⁸⁸ VERWORN: Arch. f. Physiol. **1903**, 65. — ⁸⁹ SOLLMANN, T. and PILCHER: Amer. J. Physiol. **30**, 369 (1912). — ⁹⁰ DE CYON, E.: Die Nerven des Herzens. Berlin: J. Springer 1907. — ⁹¹ HEYMANS, C., et J. JACOB: Experientia **3**, 374 (1947). — Arch. internat. Pharmacodynamie **75**, 111 (1947). — ⁹² VON EULER, U. S., and G. LILJESTRAND: Act. Physiol. Scand. **6**, 319 (1943). — ⁹³ BRAUNER, F., F. BRÜCKE u. F. KAINDL: Arch. Internat. Pharmacodynamie **82**, 192 (1950). — ⁹⁴ MARRI, R., et W. HAUSS: Arch. Internat. Pharmacodynamie **63**, 449 (1939). — ⁹⁵ HAUSS, W., H. KREUZINGER u. H. ASTEROTH: Z. Kreislaufforschg **38**, 28 (1949). — ⁹⁶ VOLHARD, F.: Schweiz. med. Wschr. **78**, 1189 (1948). — ⁹⁷ HEYMANS, C., and G. VAN DEN HEUVEL-HEYMANS: Arch. Internat. Pharmacodynamie **83**, 520 (1950). — ⁹⁸ WICK, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **205**, 490 (1948). — ⁹⁹ HEYMANS, C., J. E. HYDE and P. TERP: Arch. Internat. Pharmacodynamie **86**, 220 (1951). — ¹⁰⁰ PALME, F.: Z. Kreislaufforschg **28**, 173 (1936). — Z. exper. Med. **113**, 415 (1944). — ¹⁰¹ MEURER, H.: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg **1949**, 77. — ¹⁰² HEYMANS, C., G. DE VLEESCHHOUWER and G. VAN DEN HEUVEL-HEYMANS: Arch. Internat. Pharmacodynamie **85**, 188 (1951). — ¹⁰³ HEYMANS, C., and G. VAN DEN HEUVEL-HEYMANS: Circulation **4**, 581 (1951). — ¹⁰⁴ LANDGREN, S.: Act. Physiol. Scand. **25**, Suppl. 89 (1951). — ¹⁰⁵ HEYMANS, C. and A. L. DELAUNOIS: Science **114**, 546 (1951). — ¹⁰⁶ CANNON, W. B., and Z. BACQ: Amer. J. Physiol. **96**, 392 (1931). — ¹⁰⁷ SCHMITERLÖW, C. C.: Act. Physiol. Scand. **16**, Suppl. 56 (1948).

Diskussion. PALME hebt hervor, daß seine Theorie über den Funktionsmechanismus der pressoreceptorischen Reflexzone nicht identisch ist mit den Vorstellungen von VOLHARD und seinen Schülern über die Erregungsweise der Pressoreceptoren. Nach der Theorie von PALME funktioniert das Paraganglion caroticum gleichsam wie eine Stellschraube, indem es die Wirksamkeit pressoreceptorischer Reflexe zu verstärken und abzuschwächen vermag. Hinweise für die Funktion sind: 1. Der morphologische Bau der paraganglionären Zellen. 2. Das Vorkommen paraganglionärer Zellen in der Media der Aorta in enger Verbindung mit den Nervenendigungen. 3. Die gleichartige Wirkung des Adrenalins mit der Reizung eines vom Ganglion cervicale superius in das Paraganglion ziehenden sympathischen Astes. Letzteres spricht dafür, daß das Paraganglion, in dem chromaffine Zellen vorkommen, adrenalinähnliche Substanzen in das Gewebe (nicht ins Blut) der Carotis-teilungsstelle abgibt. 4. Beobachtungen, die für eine Dauersekretion wirksamer Substanzen im Paraganglion sprechen. Im Sinne der HEYMANNSchen Hypothese der Erregung der pressoreceptorischen Endigungen durch die Kontraktion der Muskularis der Carotis sprechen eigene Befunde. Das Volumen eines Femoralis-blindsackes nimmt bei lokaler Einwirkung von Adrenalin entsprechend der Tonuszunahme des Gefäßes ab. Diese Wirkung kann durch Lobelin aufgehoben werden, nicht durch Ergotamin. Die morphologische Struktur der Endigungen spricht hingegen dafür, daß sie Dehnungsreceptoren sind.

WEZLER: Sowohl an der Veränderung von Wellengeschwindigkeits-Druckkurven der Arterien in situ als auch der Stromstärke-Druckkurven durchströmter Gefäße habe ich gezeigt, daß Adrenalinderivate die Dehnbarkeit der Gefäßwand durch ihre Wirkung auf die glatten Muskelemente innerhalb der Gefäßwand erhöhen bzw. den Elastizitätsmodul erniedrigen. Wenn das auf den Carotissinus applizierte Adrenalin diese Wirkung auch hier entfaltet, dann würden durch gleiche Druckänderungen in der Carotis größere Dehnungen (Querdeformationen) ihrer Wand erzeugt werden und damit auch stärkere pressoreceptorische Effekte an den Erfolgsorganen verständlich werden. Dann wäre es nicht nötig, unsere Vorstellung von der Funktion bzw. dem adäquaten Reiz der dehnungsempfindlichen Rezeptoren aufzugeben, sie müßte nur durch den Einbau dieser mit dem Kontraktionszustand der intramuralen Muskularis variablen Dehnbarkeit des Rezeptorenfeldes modifiziert werden: die für den Reflex maßgebende Größe der Deformation wäre dann nicht nur vom intravasalen Druck, sondern auch von dem variablen Elastizitätsmodul der Carotiswand abhängig. Meines Erachtens wären mit dieser Theorie manche scheinbar widerspruchsvollen Befunde auch der Versuche von Herrn HEYMANS einheitlich zu deuten.

BRÜCKE fragt nach der Lage der bei den Carotissinuseffekten beteiligten Zentren und ihrer Rolle, sowie nach der Rolle der Chemoreceptoren mit Kreislaufwirkung.

EICHHOLTZ: Im obigen Vortrag sind einige chemische Stoffe angeführt worden, über deren Wirkungsmechanismus wir insbesondere durch die Versuche von FLECKENSTEIN heute eingehender orientiert sind. Das gilt zunächst von den lokalnästhetischen Stoffen, von denen wir wissen, daß sie in 2 Gruppen zerfallen, nämlich in Anelektrotonica und Katelektrotonica. Das gleiche trifft für die curarisierenden Substanzen zu, die man als Lokalanästhetica mit spezifischem Angriffspunkt an den motorischen Endplatten bezeichnen kann. Auch hier lassen sich die beiden Gruppen der Anelektrotonica und Katelektrotonica unterscheiden, zwischen denen sich ähnliche Antagonismen nachweisen lassen wie in der großen Gruppe der Lokalanästhetica. Die allgemeine Membran-abdichtende oder Membran-auflockernde Wirkung der Lokalanästhetica läßt sich auch — bei Prüfung an der Capillarbrüchigkeit der Ratte — bei verschiedenen von H. angeführten Stoffen nachweisen.

WATZKA: Hinweis auf die Lage der nicht chromaffinen Paraganglien im Endgebiet der depressorischen Nerven und die Möglichkeit einer gegenseitigen Beeinflussung.

Hinweis auf das Paraganglion nodosum vagi.

Schlußwort. HEYMANS: Meine Antwort an Prof. PALME lautet: Zur Aufstellung seiner Hypothese ist es nötig, zuerst eine sekretorische Funktion des Paraganglions nachzuweisen und zu zeigen, daß es tatsächlich chromaffine Zellen besitzt. Außerdem sei erwähnt, daß die Wirkung von Adrenalin am Sinus caroticus keineswegs spezifisch ist, sondern in gleicher Weise auch bei Noradrenalin und Vasopressin festzustellen ist. Adrenalin- und Noradrenalinwirkung sind beide durch adrenergische Substanzen umzukehren. Schließlich sei daran erinnert, daß LANDSGREN bei ZOTTERMANN gezeigt hat, daß die lokale Applikation von Adrenalin und Noradrenalin auf den Carotissinus zu einer Vermehrung der Aktionsströme der Pressoreceptoren führt, folglich zu einer Reizung der Pressoreceptoren und nicht der Chemoreceptoren. Die Hypothese einer Adrenalinsekretion, die dann retrograd vom Glomus carot. aus wirken müßte, scheint uns andererseits schwerlich annehmbar.

Herrn Prof. WEZLER möchte ich antworten, daß die lokale Applikation von Adrenalin auf den Sinus carot. eine Kontraktion der Sinuswand herbeiführt und

eine Verminderung der Dehnbarkeit der Gefäßwand. Diese Tatsachen sind das Ergebnis unserer Experimente mit DELAUNOIS (Science).

Auf die Frage von Herrn Prof. BRÜCKE ist zu sagen, daß die Chemoreceptoren des Sinus carot. in der Tat eine Rolle bei der reflektorischen Regulation des arteriellen Blutdruckes spielen. Wir haben jedoch unser Referat auf die Rolle der Pressoreceptoren begrenzt.

Die Bemerkungen von Prof. EICHHOLTZ, die an die schönen Arbeiten von FLECKENSTEIN erinnern, berühren in der Tat direkt den Wirkungsmechanismus der verschiedenen pharmakologischen Substanzen, die wir zitiert haben.

Prof. WATZKA hat uns mit Recht daran erinnert, daß das Paraganglion aorticum keine chromaffinen Zellen enthält. DE CASTRO hat gezeigt, daß das Glomus carot. auch keine chromaffinen Zellen enthält. Was die Funktion eines Paraganglion am Ganglion nodosum betrifft, so ist sie noch unbekannt.

C.

In memoriam

FRITZ KÜLZ

gest. am 3. November 1949.

In der Eröffnungsrede zur 17. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft 1950 wurde der Lebenslauf von Prof. FRITZ KÜLZ, dem ehemaligen Ordinarius der Pharmakologie an der Universität Frankfurt, gewürdigt.

In den drei folgenden Vorträgen haben Schüler und Mitarbeiter des Verstorbenen seine nachgelassenen Protokolle ausgearbeitet und vorgetragen.

a) FRITZ KÜLZ †: Chemische Konstitution und zentralanalgetische Wirkung. Ausgearbeitet und vorgetragen von W. KOLL (Göttingen) aus nachgelassenen Protokollen.

Frühere Untersuchungen von KÜLZ an Trimethylalkyl- und Triäthylalkyl-ammoniumverbindungen hatten zur Erkennung gesetzmäßiger Zusammenhänge zwischen aliphatischer Kettenlänge und pharmakologischer Wirkung geführt. Untersuchungen am Tetrahydropapaverin und Lobelin führten zur Erkenntnis, daß die Öffnung hydrierter Ringsysteme unter Erhaltung der pharmakologischen Wirksamkeit möglich ist. Anwendung dieser Veränderungsprinzipien auf das Molekül des Apomorphins führten zu Tetrahydroisochinolinderivaten und Bis-aralkyl-aminen von erbrechenenerregender Wirksamkeit am Hund, welche zugleich eine deutliche zentralanalgetische Wirkung erkennen ließen. Von hier ausgehend wurden in umfangreichen Untersuchungen weit über 200 Substanzen synthetisiert und auf analgetische Wirksamkeit geprüft, welche sich in folgende 3 Gruppen ordnen lassen: 1. Tetrahydroisochinolin-derivate, 2. Aralkyl-alkyl-amine, 3. Bis-aralkyl-amine.

In der Gruppe der Tetrahydroisochinolin-derivate ist die Erhaltung der beiden Brenzkatechin-OH-Gruppen erforderlich, sie können aber an den Benzolring des Tetrahydroisochinolins verschoben werden. Verlängerung des Aralkylrestes am C-Atom 1 führt zu deutlicherer analgetischer Wirkung. Dieser Substituent läßt sich aber auch an das N-Atom verschieben, so daß z. B. ein 2- γ -Phenylpropyl-6,7-dioxy-tetrahydroisochinolin entsteht, das etwa die doppelte Wirkungsstärke des Novalgins erreicht.

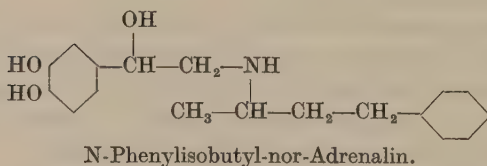
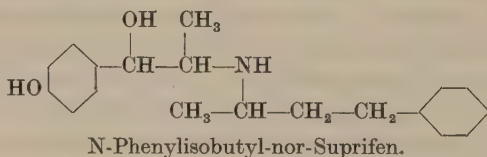
In der Gruppe der Aralkyl-alkyl-amine steigt die analgetische Wirksamkeit auf ein Optimum, wenn zwischen Benzolring und N die Distanz 3 C-Atome beträgt und die Gesamt-Kohlenstoffzahl hier durch Ketten-

verzweigung mindestens 4 erreicht. Der aliphatische Substituent am N muß mindestens 4 C-Atome haben und der Benzolring darf nur *eine* Oxy-Gruppe in para-Stellung tragen.

Die strukturelle Verwandtschaft dieser Körper zu einer Anzahl Sympathicomimetica kommt in gewissen Kreislaufwirkungen dieser Stoffe zum Ausdruck. Bei den Bis-aralkyl-aminen gelten bezüglich der C-Zahl zwischen Benzolringen und N ähnliche Regeln wie bei der vorigen Substanzgruppe, die zentralanalgetische Wirksamkeit steigt weiter an, wenn *einer* der beiden Benzolringe nicht nur eine sondern zwei (ortho-ständige) OH-Gruppen trägt. Einführung von OH-Gruppen in den zweiten Benzolring vermindert die analgetische Wirksamkeit. Auch diese Stoffe haben auf Grund ihrer Strukturbeziehungen zu Sympathicomimetica deutliche Wirkungen am vegetativen Nervensystem und Kreislauf, über welche in den Vorträgen von VOGT und SCHNEIDER näher berichtet wird.

b) W. Vogt: Zur Wirkung nach KÜLZ aralkylierter Sympathicomimetica auf die glatte Muskulatur isolierter Organe.

Folgende, von KÜLZ entwickelte Verbindungen wurden in ihrer Wirkung auf den isolierten Darm und Uterus geprüft (gemeinsam mit TONDERA und LANGE):



Von den 8 theoretisch möglichen Stereo-Isomeren des Suprifen-derivates standen 3 (Sch; Iso-Sch; Pseudo-Sch) zur Verfügung.

Darmwirkung: Alle Verbindungen wirken in niedrigen Konzentrationen tonussenkend, etwas höhere Dosen hemmen auch die spontanen Kontraktionen oder heben sie auf. Die Wirkung tritt nicht so plötzlich ein wie nach Adrenalin. Sie ist von langer Dauer. Das Adrenalinderivat (M-Sch) ist die wirksamste Verbindung. Sie übertrifft die des Adrenalins noch um eine Zehnerpotenz. Sch ist schwächer als Adrenalin, aber wesentlich stärker als Suprifen, als dessen Derivat es betrachtet werden kann. Die isomeren Sch-Verbindungen unterscheiden sich untereinander

wenig. Eine Besonderheit ergab sich am Froschrectum, wo größere Dosen von Sch und Isomeren — ab 1:1 Mill. etwa — im Gegensatz zu den niedrigen Konzentrationen erregend wirkten.

Uteruswirkung: Auf alle untersuchten Uteri — trächtige und nicht trächtige Organe von Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen — wirkten M-Sch, Sch und Pseudo-Sch in niedrigen Konzentrationen hemmend (Tonussenkung, Hemmung der Kontraktionen). M-Sch übertrifft an Wirksamkeit auch hier die Sch-Verbindungen und Adrenalin, soweit das letztere hemmt. In größeren Dosen aber, von 1:100000 an wirken Sch und Pseudo-Sch erregend. Auch M-Sch kann, wenn mehrfach mit einer Dosis von 1:50000 vorbehandelt wurde, schließlich erregend wirken (am Meerschweinchenuterus). Iso-Sch zeigte von 1:1 Mill. an nur Erregung. Kleinere Dosen waren wirkungslos.

Die Unterschiede in der Wirkungsweise der chemisch so verwandten Verbindungen lassen sich unter einem einheitlichen Gesichtspunkt verstehen, wenn man annimmt, daß sie alle sowohl an Hemmungs- wie auch an Erregungsrezeptoren von Darm und Uterus angreifen. Je nach der Empfindlichkeit der Organe für die eine und die andere Wirkungskomponente und je nach dem Dosiswirkungsverhältnis der einzelnen

Wirkungskomponenten können dann Doppelwirkungen auftreten oder nur Hemmung oder nur Erregung. Schematisch sind die Bedingungen in Dosiswirkungskurven (Projektionsbild) wiedergegeben. Fall 1: Die hemmende Komponente hat eine niedrige Reizschwelle, aber eine mit steigender Dosis nur gering zunehmende Wirkung. Die erregende Komponente wird erst bei höherer Dosis wirksam, ihre Wirkung steigt aber mit zunehmender Stoffkonzentration steiler an. Als Resultierende ergibt sich dann: Hemmung durch niedrige Konzentrationen, Erregung durch höhere. Das entspräche z. B. der Wirkung des Sch auf Froschrectum und Uterus. Fall 2: Die Differenzen in den Reizschwellen sind sehr viel größer als bei Fall 1. Eine Erregung wird nun auch nach hohen Dosen nicht mehr beobachtet, was der Wirkung aller Substanzen auf den Warmblüterdarm entspricht. Fall 3: Die Unterschiede in den Reizschwellen der beiden Wirkungskomponenten sind sehr klein (oder gar keine vorhanden). Es tritt daher ausschließlich Erregung auf. Das entspricht der Wirkung des Iso-Sch auf den Uterus.

Daß Sch und M-Sch auf den Darm hemmend wirken, erscheint verständlich, da es sich ja um substituierte Sympathicomimetica handelt.

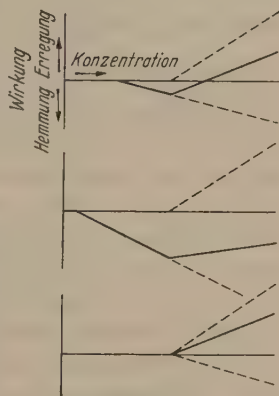


Abb. 1.

Betrachtet man die Verbindungen von der anderen Seite her, so sind es substituierte Phenylisobutylamine. Benzylamin und Phenyläthylamin sind als darmerregend bekannt. Auch Phenylisobutylamin wirkt darmerregend (untersucht am Froschrectum). So läßt sich vielleicht die Doppelwirkung des Sch am Froschrectum aus der Molekülstruktur verstehen. Der Suprifenrest bildet die hemmende Gruppe, der Phenylisobutylaminrest die erregende. Es leuchtet dann auch ein, daß mit M-Sch erregende Darmwirkungen nicht zu erzielen waren. Der erregende Phenylisobutylaminrest ist hier der gleiche, aber die andere Seite des Moleküls besteht aus dem sehr stark hemmenden Adrenalinrest gegenüber dem viel schwächeren Suprifenrest bei Sch.

c) M. SCHNEIDER und K. WIEMERS (Köln): Die Gefäßwirkung.

Die Kützschschen aralkylierten Sympathicomimetica bewirken eine erhebliche periphere Widerstandsabnahme und Mehrdurchblutung, besonders im Muskel, bei erhaltenem förderndem Effekt auf das Herz und die Depotausschüttung. Die widerstandssenkende Wirkung nimmt mit Verlängerung des aliphatischen Anteils des aliphatisch-aromatischen N-Substituenten zu bis zu einem Optimum, ebenso durch Verzweigung der Kette. Das Optimum wurde bei einer N-Substitution mit einem Phenylsek-Butyl gefunden. Bei Variation des Grundkörpers nimmt die Wirkung von den Adrenalin- nach den Ephedrin-Benzedrinderivaten ab. Die Aralkyle erweisen sich als wirksamer als die entsprechenden Alkyle bei nicht entsprechend gesteigerter Toxizität. — Die gefundene Steigerung des Herzminutenvolumens wird zurückgeführt 1. auf eine Tonusabnahme der glatten Muskulatur von Arteriolen und Capillaren in den meisten Organen mit Ausnahme des Darms, wodurch eingeschlossenes Capillarblut mobilisiert wird, 2. auf eine Depotausschüttung und 3. auf eine Verminderung der Restblutmenge des Herzens. — Die periphere Mehrdurchblutung resultiert aus einer Widerstandsabnahme der Peripherie bei gleichzeitiger Verminderung der „Anfangsreibung“. Von „Anfangsreibung“ wird deshalb gesprochen, weil ein Teil des Druckgefälles verbraucht wird, um die Capillaren zu eröffnen und eine Strömung in Gang zu bringen. Sie muß vom gesamten a-v-Druckgefälle abgezogen werden, wenn eine Berechnung des Widerstandes nach POISEUILLE vorgenommen wird. Die Widerstandsabnahme ihrerseits wird zurückgeführt auf eine hemmende sympathicomimetische Wirkung auf die Gefäßmuskulatur. Eine an sich vorhandene schwache sympathicolytische Wirkung tritt dagegen stark zurück. Es wird bei dieser Analyse gezeigt, daß es neben einer Gefäßerweiterung durch Tonushemmung auch eine solche durch Tonussteigerung gibt. Dies folgt aus dem Aufbau der Muskulatur der Arteriolen aus Schraubenspiralen und nicht aus Ringmuskeln.

D. Einzelvorträge.

H. G. RIETSCHEL (Gießen): Thyreotoxikose und chronischer Infekt.

Mit 2 Textabbildungen.

Unter den zahlreichen Ursachen, die eine Thyreotoxikose auslösen oder verschlimmern, nimmt neben akuten entzündlichen Erkrankungen die chronisch schwelende Infektion, insbesondere der chronische Tonsillenherd eine führende Stellung ein. Von 57 Fällen von Thyreotoxikose aus unserer Klinik, darunter 8 Männern und 49 Frauen, hatten 27 eine akute oder chronische Tonsillitis, d. h. 47,3%. In 17,5% fand sich eine akute oder chronisch eitrige Kieferhöhlenentzündung oder schwere Zahn-

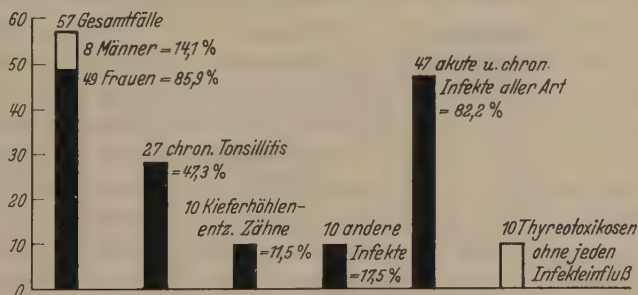


Abb. 1.

eiterung, im gleichen Prozentsatz lagen Infekte anderer Art wie eine abgelaufene Grippe, eine Pleuropneumonie, usw., vor. Es hatten also von 57 Patienten mit Thyreotoxikose 47 einen begleitenden Infekt, d. h. mehr als 82%.

Von ROESSLE, ZANGE und anderen ist auf die außerordentlich häufig anzutreffende chronische Tonsillitis als harmlose Begleiterscheinung hingewiesen worden, 50—80% aller Menschen überhaupt sollen daran leiden, ohne daß die Mandelentzündung einen echten Streuherd darstellt. Wir glauben aber Beweise dafür zu haben, daß in unserem Material von 47% chronischer und akuter Tonsillitis mit Thyreotoxikose die Mandeln als echter Fokus anzusehen sind. Es wurden bei unseren Fällen nicht wahllos alle chronisch entzündeten Mandeln als Streuherde gewertet, sondern nur solche gezählt, bei denen Vorgeschichte und Befund an den Tonsillen, wie flüssiger Eiter, Kieferwinkeldrüsen, Ekg.-Veränderungen usw., auf die Tonsillen als floriden Herd hinwiesen. Die anamnestischen und klinischen Kriterien können im Stich lassen, treffen aber meistens doch zu.

Ähnliches gilt von den Zahnerkrankungen, den chronischen und akuten Kieferhöhlenentzündungen und anderen Infekten; in einem Fall sahen wir eine schwere Verbrennung dem Ausbruch des Schilddrüsenleidens vorangehen.

Bemerkenswert erscheint an unseren Beobachtungen die außerordentliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes für Thyreotoxikosen und gewisse Gesetzmäßigkeiten der Altersverteilung. Wir fanden unter 57 Fällen 49 Frauen, das sind 85,9%, unter denen die jugendlichen

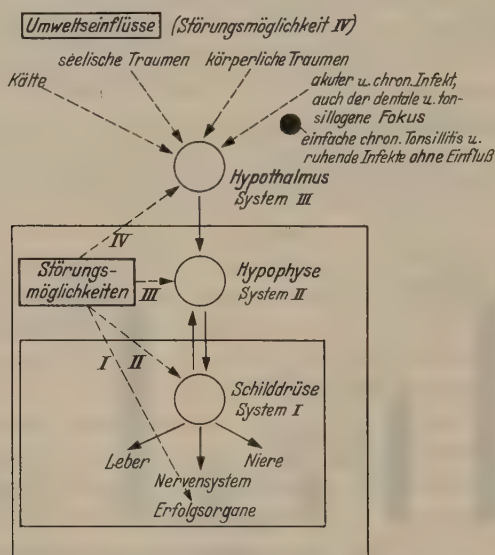


Abb. 2. Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion (nach TONUTTI).

Altersklassen und die Frauen um 50 besonders häufig erkrankt waren. Beginn der Menarche und Klimakterium sind die Jahre der erhöhten Anfälligkeit durch Ausfälle und Gleichgewichtsstörungen im hormonalen System. Deshalb besteht eine vermehrte Disposition gegenüber Infekten und Krankheiten aller Art genau wie während der Menstruation und Schwangerschaft. Die Anpassungsfähigkeit gegenüber Belastungen aller Art, also auch gegenüber schwelenden Infekten ist in diesen kritischen Zeiten der Frau vermindert, das Adaptationsphänomen versagt, es kommt leichter zum Infekt, es entsteht rascher und ausgeprägter eine Thyreotoxikose. Treffen nun Disposition für Krankheiten in der Menarche oder im Klimakterium, ein chronischer Infekt, der als Streuherd wirkt und womöglich noch besondere seelische Belastungen bei einer prämorbidem Persönlichkeit für Schilddrüsenerkrankungen zusammen, so erlahmt der ganze Abwehrapparat und es kommt zur Krankheit Thyreotoxikose (Abb. 2).

Die Heilung einer durch chronisch schwelende Entzündung ausgelösten Thyreotoxikose besteht in der Ruhigstellung der Schilddrüse durch thyreostatische Mittel und der restlosen Ausschaltung des verantwortlichen Herdes. Wir konnten uns in 7 Fällen von dem für die Heilung der Thyreotoxikose so segensreichen Eingriff der Tonsillektomie überzeugen und hatten dabei nur einmal keinen sicheren Erfolg, der erst nach einer gründlichen Weiterbehandlung mit thyreostatischen Mitteln eintrat, während in den anderen Fällen die vorausgegangene übliche Schilddrüsen-therapie mit Thiouracilen ohne wesentlichen Erfolg geblieben war und erst die Ektomie der Mandeln, die Ausschaltung eines schwelenden Streuherdes einen vollen Erfolg brachte. Besteht bei einer Thyreotoxikose eine einfache chronische Tonsillitis, die keinen echten Fokus darstellt, dann bleibt die Tonsillektomie ohne nachhaltigen Einfluß auf den Ablauf der Schilddrüsenerkrankung, obwohl wir auch, wie andere Autoren bestätigen, in mehreren Fällen ohne Schilddrüsenerkrankung nach operativer Entfernung der Mandeln erhebliche Gewichtssteigerungen — in einem Fall bei einem 15jähr. Jungen bis zu 50 Pfund — beobachtet haben. Wie wir uns einen solchen Gewichtsanstieg zu erklären haben, bleibe dahingestellt, man kann an den Wegfall infektiös-toxischer Einflüsse auf das Vegetativum und hormonale Gesamtsystem denken, es ist auch von endokrinen Einflüssen der Tonsille selbst geredet worden, was bisher unbewiesen ist. Sicher machen sich bei der Tonsillektomie weit mehr Einflüsse geltend als die Ausschaltung einer Infektionsquelle allein. Auf der anderen Seite ist auch die Krankheit Thyreotoxikose für den Kliniker etwas Fließendes; der Umschwung aus der vegetativen Störung in die echte hormonale Überfunktion, die Schilddrüsenerkrankung, kann jederzeit erfolgen, ohne daß man das sicher aus einer Grundumsatzsteigerung ablesen könnte.

W. FÖRSTER (Mainz): Die Beeinflußbarkeit der thyreostatischen Wirkung von Methylthiouracil und Rhodanid durch Schwefel- und Selenverbindungen.

In Fortführung früherer Untersuchungen¹⁻³ wurde der Einfluß von Methionin (3000 mg/kg), Cystin (3000 mg/kg), BAL (15 und 30 mg/kg) und SeO₂ (2,8 mg/kg) auf die thyreostatische Wirkung von Methylthiouracil (MTU) (100 mg/kg) und NaSCN (35 mg/kg) am Gasaustausch, Schilddrüsen- und histologischen Bild von Ratten geprüft. Es zeigte sich, daß Methionin, Cystin, BAL und SeO₂ allein bereits eine Beeinflussung der Schilddrüse und Hypophyse bewirken und daß Kombinationsgaben dieser Substanzen mit MTU und Rhodanid die Wirkung letzterer weitgehend modifizieren. Ein einheitliches Bild dieser kombinierten Wirkung läßt sich nach den bisherigen Befunden noch nicht ableiten, zumal die Wirkung der Kombinationsgaben auf den

Gasstoffwechsel, das Schilddrüsengewicht und das histologische Bild nicht immer eine Parallelität der Ergebnisse brachte. Die Darstellung der Einzelbefunde muß einer ausführlicheren Veröffentlichung vorbehalten bleiben. Wir möchten in Übereinstimmung mit CAMPBELL, LANDGREBE und MORGAN⁴ und MILLER, ROBLIN und ASTWOOD⁵ eine Wirkung der thyreostatischen Substanzen über die SH-Gruppen annehmen.

Literatur.

- ¹ ASCHKENASY, A., et G. J. ROLLAND: C. r. Soc. Biol. Paris **143**, 641 (1949). — ² ASCHKENASY, A., J. BOISSIER et G. J. ROLLAND: C. r. Soc. Biol. Paris **143**, 643 (1949). — ³ ASCHKENASY, A., C. POLONOVSKI et G. J. ROLLAND: J. of Physiol. **41**, 469 (1949). — ⁴ CAMPBELL, D., F. W. LANDGREBE and T. N. MORGAN: Lancet **1**, 630. (1944). — Zit.: PITT-RIVERS: Physiologic. Rev. **30**, 194 (1950). — ⁵ MILLER, W. H., R. O. ROBLIN and E. B. ASTWOOD: J. Amer. Chem. Soc. **67**, 2201 (1945). — Zit.: PITT-RIVERS: Physiologic. Rev. **30**, 194 (1950).

G. KRONEBERG (Frankfurt/Main): Adrenalin-Arterenolwirkungen und Schilddrüsenhormon.

In vergleichenden *Toxizitätsprüfungen* an normalen und mit Thyroxin vorbehandelten Mäusen, steigt die Adrenalinempfindlichkeit der hyperthyreotischen Tiere um 30—40% an, während die Toxizität des Arterenols unverändert bleibt. Die Folge der *alleinigen* Sensibilisierung der *Adrenalinwirkung* ist eine Verschiebung des Wirksamkeitsverhältnisses der beiden Sympathicusstoffe, da eine normalerweise mit Arterenol äquivalente Adrenalindosis am thyroxinvorbehandelten Tier stärker wirkt als Arterenol. Das *Wirksamkeitsverhältnis*, die sogenannte „Ratio“ Adrenalin/Arterenol wird damit auch an anderen Testobjekten zum Maß und zum Indikator für den Sensibilisierungseffekt des Thyroxins. — Am *Blutdruck* normaler Kaninchen sind l-Adrenalin und l-Arterenol etwa gleich wirksam. Demgegenüber besteht beim *hyperthyreotischen* Kaninchen zwischen Adrenalin und Arterenol eine deutliche Wirkungsdifferenz, indem Adrenalin jetzt 2—3mal stärker wirkt als Arterenol. — In *entgegengesetzter Richtung* ändert sich das Wirkungsverhältnis am *isolierten Rectum* hyperthyreotischer Meerschweinchen. Während Arterenol normalerweise stets etwas *schwächer* inhibitorisch wirkt als Adrenalin, ist es nach mehrtägiger Thyroxinbehandlung des Versuchstieres 2—3mal *stärker* wirksam. — Versuche am acetylcholinstimulierten Meerschweinchenrectum weisen darauf hin, daß die Umkehr des Wirkungsverhältnisses am Darm eventuell mit einem unterschiedlichen Antagonismus der beiden Sympathicusstoffe gegenüber dem *Acetylcholin* zusammenhängt. Denn wie am Rectum der Thyroxintiere wirkt Adrenalin auch auf der Höhe der Acetylcholininkontraktur eines *normalen* Rectums 2—5mal schwächer inhibitorisch als Arterenol. Daß es sich hierbei nicht allein um eine Folge des erhöhten muskulären Tonus handelt, läßt sich aus

Versuchen mit *Bariumchlorid* ersehen, wo das Wirkungsverhältnis Adrenalin/Arterenol trotz eines erhöhten Darmtonus unverändert wie bei normaler Ausgangslage bestehen bleibt. — Die Versuchsergebnisse berechtigen zu der Vorstellung, daß eventuell bei den vom sympathischen Nervensystem beeinflussten Krankheitsbildern eine wirkstoffspezifische Differenzierung besteht, indem bei der *Hyperthyreose* das stoffwechsel- und herzwirksamere *Adrenalin*, bei der *essentiellen Hypertonie* nach den Ergebnissen früherer Untersuchungen¹ das „Gefäßsympathin“ *Arterenol* eine pathogenetische Bedeutung erlangt.

Diskussion. MALORNY (Kiel): In neuen Sensibilisierungsversuchen mit Purinkörpern, Lokalanästhetica und Sympathicomimetica konnten wir eine ähnliche Diskrepanz für die Ansprechbarkeit auf Adrenalin und Arterenol am Blutdruck der Spinalkatze beobachten. Die höhere Ausgangsblutdruckwirkung des Arterenols „*Hoechst*“ wurde im Verlauf der Sensibilisierung nur um das Drei- bis Vierfache gesteigert, während die Ausgangswirkung des Adrenalins gleichzeitig eine 8 bis 12fache Steigerung erfuhr. Auf dem Höhepunkt wurden des öfteren Adrenalin und Arterenol wirkungsgleich. Bei der Desensibilisierung verminderte sich die Arterenolwirkung in geringerem Maße als die des Adrenalins.

HEIM (Marburg): Nach Entfernung beider Nebennieren erfahren wirkungsgleiche, blutdrucksteigernde Adrenalin- und Arterenoldosen in den beiden ersten Stunden nach Adrenektomie eine gleichmäßige Wirkungssteigerung, während anschließend die blutdrucksteigernde Wirkung des Arterenols stärker abnimmt als die des Adrenalins.

P. HOLTZ (Rostock) weist darauf hin, daß die bei den Kontrollkaninchen gefundene *gleich* starke pressorische Wirksamkeit von Adrenalin und Arterenol im Widerspruch zu eigenen Untersuchungsergebnissen einer am Kaninchenblutdruck *stärkeren* Wirksamkeit des Adrenalins steht, und fragt, ob es sich um „hypothyreotische“ Tiere (Kohlkropf?) gehandelt haben kann.

H. WEIL-MALHERBE (Wickford, Essex): Adrenalinbestimmung im strömenden Blut.

Es wurde eine fluorometrische Methode zur Bestimmung des Adrenalingehalts im Blut entwickelt, die aus folgenden Schritten besteht: 1. Filtrierung einer Plasma-Puffermischung (p_H 8,4) durch säurebehandeltes Aluminiumoxyd und Elution mit 0,2 n Essigsäure. 2. Behandlung des Eluats mit einer Mischung von Äthylendiaminhydrochlorid und Äthylendiaminhydrat bei 50°. 3. Extraktion des stabilen, fluoreszierenden Kondensationsprodukts mit Isobutylalkohol und Messung der Fluoreszenz. Der erste Schritt ist eine Modifikation des Verfahrens von LUND (1949), der zweite beruht auf einer von NATELSON, LUGOVOY und PINCUS (1949) beschriebenen Reaktion. Die Methode hat gegenüber älteren fluorometrischen Verfahren den Vorzug, daß das intermediär

¹ HOLTZ, P. K. CREDNER u. G. KRONEBERG: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 204, 228 (1944/47). — KRONEBERG, G. u. J. SCHÜMANN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 209, 350 (1950).

gebildete, labile Adrenochrom in statu nascendi abgefangen und im Kondensationsprodukt stabilisiert wird. Konzentrationen von $1 \gamma/l$ können mit einer Genauigkeit von 10% bestimmt werden. Die Untersuchung der Spezifität der Methode und die Wirkung von Aminoxydase auf die im Blut gemessene Substanz haben gezeigt, daß diese Eigenschaften eines Brenzcatechinderivates und eines Amins besitzt. Ob es sich vorwiegend um Adrenalin, Noradrenalin oder um eine Mischung beider Amine handelt, bleibt vorderhand dahingestellt. Die Konzentrationen, die im venösen Blut gefunden wurden, betragen, als Adrenalin ausgedrückt, etwa $3 \gamma/l$. Dieser Wert stimmt gut mit den Ergebnissen überein, die von ANREP, BARSOUM und GABRAWY (1950) kürzlich mit einer biologischen Methode erhalten wurden. Mit Hilfe der beschriebenen Methode wurde der Einfluß des Elektroschocks und der Insulinhypoglykämie auf den Adrenalinspiegel des Blutes untersucht. Nach Elektroschockbehandlung wurde ein Anstieg von Adrenalin im Blut gefunden. In Bestätigung früherer Versuche (WEIL-MALHERBE, 1949) konnte ferner gezeigt werden, daß eine intravenöse Glutaminsäureeinspritzung während des hypoglykämischen Komas ebenfalls den Adrenalinspiegel erhöht. Andererseits wurde festgestellt, daß die Insulinhypoglykämie zu einer deutlichen Senkung des Adrenalinspiegels im Blut führt. Nach Beendigung der Hypoglykämie kehrt der Adrenalinspiegel auf den Ausgangswert zurück.

Diskussion. HOLTZ (Rostock): Der Vorteil der Methode liegt fraglos darin, ein stabilisiertes Fluoreszenzprodukt zu erhalten. Doch vermag auch diese Methode die komplizierte biologische Austestung und Differenzierung leider nicht zu ersetzen.

Schlußwort. WEIL-MALHERBE: 1. Wir sind uns darüber im klaren, daß es mit der beschriebenen Methode nicht möglich ist, Adrenalin und Noradrenalin gesondert zu bestimmen, aber wir sind der Ansicht, daß auch die Bestimmung der Summe der beiden sympathomimetischen Amine und ihrer Schwankungen ein klinisches Interesse hat.

2. Es ist nicht möglich- Äthylendiamin durch o-Phenylendiamin zu ersetzen, da man mit dieser Substanz einen hohen Fluoreszenzleerwert erhält.

3. Versuche mit der Methode der Papierchromatographie sind im Gange. Die Schwierigkeit ist die außerordentlich geringe Konzentration der zu messenden Substanzen.

H. J. SCHÜMANN (Rostock) mit A. ENGELHARDT, K. GREEFF und P. HOLTZ:
Über die Zusammensetzung des vom Nebennierenmark unter verschiedenen experimentellen Bedingungen abgegebenen Inkretes.

Frühere Untersuchungen hatten ergeben, daß die durch Druckentlastung des sinus caroticus verursachte reflektorische Hormonabgabe aus dem Nebennierenmark sich so auswirkte, als ob überwiegend Arterenol (Noradrenalin) sezerniert würde. Es wird jetzt über Versuche an Katzen berichtet, in denen das Nebennierenvenenblut direkt auf seinen Gehalt an Arterenol und Adrenalin untersucht wurde 1. während

einer Druckentlastung des Carotissinus durch Abklemmung beider Carotiden; 2. während einer elektrischen Splanchnicusreizung. Testobjekte zur Differenzierung zwischen den beiden Sympathicomimeticis waren der durch Cocain sensibilisierte Blutdruck der Katze, der empfindlicher auf Arterenol reagiert, und das isolierte Hühnerrectum, das empfindlicher auf Adrenalin anspricht.

Die unter unseren Versuchsbedingungen als „Ruhesekretion“ anzusprechende Hormonabgabe besteht zu 70—80% aus Arterenol. Während der Carotissinusentlastung steigt die Inkretabgabe an; das Mengenverhältnis der beiden Hormone verschiebt sich etwas zugunsten des Adrenalins, aber auch jetzt ist der Arterenolanteil noch ungefähr doppelt so hoch wie der Adrenalinanteil. Während der Splanchnicusreizung enthält das Nebennierenblut demgegenüber ganz überwiegend — 90% und mehr — Adrenalin. Der im Anschluß an die Versuche bestimmte Prozentgehalt des Nebennierenmarks an Adrenalin und Arterenol ist ohne Bedeutung für das prozentuale Verhältnis, in dem die beiden Substanzen tatsächlich abgegeben werden. — Bei Berücksichtigung auch der *absoluten* Wirkstoffmengen ergibt sich, daß es bei der verhältnismäßig schwachen *reflektorischen* Erregung des Nebennierenmarks durch Carotissinusentlastung nur zu einer geringfügigen *Steigerung* der überwiegend aus Arterenol bestehenden *Ruhesekretion* auf das 2—3fache, nicht zu einer Hormon *ausschüttung* kommt, wie ja denn auch die Nebennieren an der akuten pressorischen Auswirkung des Carotissinusreflexes — der sogenannten „pressorischen Reserve“ — nicht nennenswert beteiligt sind. Bei der Splanchnicusreizung dagegen erfolgt eine wirkliche *Ausschüttung* von *Adrenalin*, z. B. bis zum 15- und 30fachen der „Ruhewerte“, nur eine unerhebliche weitere *Steigerung* der *Arterenolsekretion*.

Die Abgabe von *Adrenalin* aus dem Nebennierenmark scheint demnach in weit höherem Maße nervös beeinflussbar zu sein, als es die Abgabe von *Arterenol* ist. Der akuten Dynamik des ergotropen Adrenalins — Tachycardie, erhöhtes Minutenvolumen und gesteigerte Blutversorgung der Muskulatur, Mobilisierung der Glykogenvorräte und Oxydationssteigerung — ist die bei zentral-nervöser Erregung zustandekommende „*Ausschüttung*“ aus dem Nebennierenmark, der mehr chronisch-statischen, vagotropen und histiotropen Arterenolwirkung — Bradycardie, Abnahme des Minutenvolumens, gedrosselte Durchblutung, nur ange deutete Stoffwechselwirkungen — die innerhalb enger Grenzen nervös-reflektorisch steigerbare „*Dauersekretion*“ adäquat: als Hormon aus dem Nebennierenmark, als „*Sympathin*“ an den sympathischen „arterenergischen“ Nervenendigungen.

Diskussion. F. v. BRÜCKE (Wien): KAINDL hat mit U. v. EULER ganz ähnliche Befunde bei Abklemmung beider Carotiden an Katzen gefunden.

F. v. BRÜCKE (Wien): Über Unterschiede in der Sekretion des Nebennierenmarkes bei zentraler und bei reflektorischer Sympathikus-erregung.

Sowohl beim Abklemmen beider Carotiden als auch bei elektrischer Reizung des Hypothalamus tritt im Nebennieren-Venenblut eine Inkretvermehrung auf. Diese beträgt im ersten Fall etwa 20% im 2. Fall über 50% Adrenalin. Die Auswirkung der Hypothalamusreizung auf die Extremitätendurchblutung und auf die Weite der Bronchien gleicht jener, die man bei intravenöser Adrenalininjektion bekommt. Sie ist deutlich von den entsprechenden Reaktionen bei Drucksenkung im Carotissinus verschieden.

H. LÜLLMANN (Mainz): Über einen Synergismus zwischen Atropin und Acetylcholin.

Eine Verstärkung des Acetylcholin-Effektes am nicht oder halbeserinierten Blutegel durch Atropin ließ die Frage nach dem Wirkungsmechanismus dieser paradoxen Atropinwirkung aufkommen. An einem zweiten isolierten Organ, dem Phrenicus-Zwerchfell-Präparat der Ratte nach BÜLBRING, konnte ebenfalls ein Synergismus zwischen Atropin und zugesetztem Acetylcholin und eine Verstärkung der WEDENSKY-Hemmung durch dieses Alkaloid gezeigt werden. Beide Effekte des Atropins an diesem Nerv-Muskel-Präparat waren von Eserin-Wirkungen nicht zu unterscheiden. Mit der WARBURG-Methodik wurde die Hemmwirkung des Atropins auf Cholinesterasen verschiedener Herkunft (Serum und Erythrocyten des Menschen, Hirn des Hundes und des Kaninchens, Muskulatur des Blutegels) untersucht und in Übereinstimmung mit der Literatur gefunden, daß die Pseudoesterase durch 0,001 m und die echten Esterasen durch etwa 0,01 m Atropin. sulfuric. 50% gehemmt wurden. Fermentansätze, die nicht nur durch Atropin *oder* Eserin beeinflusst wurden, sondern beide Substanzen in eben wirksamer Menge enthielten, zeigten eine Hemmung der Enzymaktivität, die über eine reine Addition der beiden Teilkomponenten hinausging. — Als Ursache für den oben angegebenen Synergismus zwischen Atropin und Acetylcholin kann die Cholinesterase-Hemmung durch Atropin wahrscheinlich gemacht werden. Diese Anticholinesterase-Eigenschaft ist dann demonstrierbar, wenn die eigentlichen Acetylcholin-Receptoren der Organe weitgehend Atropin-unempfindlich sind.

Diskussion. HEUBNER: In einer Untersuchung von K. ZUCKER etwa 1923 am Taubenmuskelpreparat nach GILDEMEISTER wurde gelegentlich erhebliche Steigerung der Kontraktionen durch Atropin (in Kombination mit Physostigmin) beobachtet. METZNER (Basel) hatte an Speicheldrüsen ebenfalls eine „paradoxe“ Atropinisierung, d. h. verstärkte Speichelsekretion beschrieben. Solche Erscheinungen dürften in Beziehung zu den mitgeteilten Befunden stehen.

FORST: Reid Hunt: Atropin sensibilisiert für Acetylcholin.

RUMMEL: Möglicherweise handelt es sich bei der paradoxen Pupillenkonstriktion, die BLUME im Tierexperiment nach langdauernder Atropinisierung des Auges fand, um eine ähnlich zu deutende Wirkung.

D. KRAUSE (Hannover): Besonderheiten der Veratrinwirkung beim Hund.

Versuche zur Aufklärung der beim Hunde nach hohen Veratrin-dosierungen (0,05—0,1 mg/kg) eintretenden parasymphathisch gefärbten „Systemreaktion“ zeitigten folgende Ergebnisse:

1. Vagotomie oder Unterkühlung der Vagi war in Bestätigung der Ergebnisse von McNIDER und KRAYER fast ohne Einfluß auf die nach Veratrin eintretende, nervös vermittelte Vasodilatation und Blutdrucksenkung.

2. Auch nach zusätzlicher Ausschaltung der Carotis-Sinus-Gebiete durch Resektion der Sinusnerven und Abbinden beider Carotiden ober- und unterhalb des Sinus verursachte Veratrin in 14 von 20 Versuchen noch eine nervös vermittelte Vasodilatation und Blutdrucksenkung; in 6 Versuchen kam es nach primärer Blutdrucksteigerung mit wechselnder Gefäßweite im innervierten Bein zu einer mäßigen sekundären Blutdrucksenkung.

3. Auch nach Dekapitierung verursachte Veratrin bei ausreichendem Ausgangsblutdruck (80—100 mm Hg) bei der ersten Injektion noch eine mäßige Blutdrucksenkung. Diese Blutdrucksenkung wurde deutlich, wenn der Ausgangsblutdruck durch eine Dauerinfusion von Arterenol oder Adrenalin erhöht wurde und verlief dabei ohne wesentliche Beeinflussung der durch die sympathikomimetischen Amine erhöhten Herzfrequenz. Nach Zerstörung des Rückenmarks war diese Wirkung nicht mehr zu erhalten.

4. Am in situ befindlichen Darm verursachte Veratrin in den hier eingesetzten Dosierungen stets eine erhebliche Tonussteigerung und Förderung der Bewegungen. Atropin hatte auf diese Wirkung nur einen mäßigen Einfluß.

5. Pantocain in Dosierungen von 2—3 mg/kg intravenös 30—60 sec vor der Veratrininjektion verhinderte die nach Veratrin eintretende Blutdrucksenkung und führte unter Umständen zu einer „Umkehr“ der Blutdruckwirkung. Die nach Veratrin eingetretene Blutdrucksenkung wurde aufgehoben. — Am Darm wurde die bereits eingetretene Veratrinwirkung durch Pantocain vollständig aufgehoben und der Wirkungseintritt fast völlig verhindert.

6. Die blutdrucksteigernde Wirkungskomponente des Veratrins war nur nach Vorbehandlung mit Pantocain und nach sehr großen oder wiederholten Veratringaben sowie am dekapitierten Hund bei paralytischem Ausgangsblutdruck (50—60 mm Hg) sicher darzustellen.

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß beim Hund die durch Veratrin hervorgerufene parasymphatisch gefärbte und durch Lokal-anästhetika, besonders Pantocain, antagonistisch beeinflusste Systemreaktion auch über eine Vermittlung untergeordneter Bahnen und Zentren ablaufen kann.

DOROTHEE RUHNAU (Hannover): Wirkung des Polamidons auf sympathische Zentren.

Die sicher erwiesene und von uns auch in der Versuchsanordnung nach HEYMANS bestätigte direkte Erregung parasymphatischer Zentren durch das Polamidon ist beim Hund nicht die einzige Ursache für das in der Peripherie registrierte Überwiegen des Parasympathicustonus; an dem Zustandekommen dieser Erscheinungen ist auch eine schon nach kleinen Dosierungen nachweisbare und nach großen Dosierungen fast vollständige Dämpfung der Reflexerregbarkeit des Sympathicus beteiligt. — Diese Tatsache konnte an Hunden in Chloralose-Narkose in verschiedenen Versuchsanordnungen unter Registrierung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Darmtätigkeit erwiesen werden:

1. Polamidon in Dosierungen über 0,5 mg/kg intravenös bewirkte bei künstlich beatmeten Hunden auch nach Vagotomie, Atropin (0,1 mg/kg) oder Buscopan (0,5 mg/kg) eine allmähliche Senkung des arteriellen Blutdrucks und eine Erniedrigung der Herzfrequenz.

2. Die auf Abklemmung der Carotiden eintretende Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde gelegentlich schon nach 0,25 mg/kg Polamidon intravenös und mit Sicherheit nach 0,5 mg/kg abgeschwächt; nach Erreichen einer Gesamtdosis von 2 mg/kg war sie in allen Fällen fast ausgelöscht. — Nach völliger Auslöschung der auf Carotis-Sinus-Entlastung eintretenden Reaktion bewirkte Polamidon außer einer vorübergehenden Abstiegszacke des Blutdrucks keine weitere Blutdrucksenkung und Verlangsamung der Herzschlagfolge mehr.

3. An dekapitierten Hunden verursachte Polamidon primär eine flüchtige Abstiegszacke des arteriellen Blutdrucks und sekundär eher eine geringfügige Blutdrucksteigerung als eine Blutdrucksenkung. — Die Herzfrequenz wurde am dekapitierten Hund nicht erniedrigt.

4. Am Darm wurde auch nach Vagotomie, Atropin oder Buscopan eine reziprok zu der Blutdrucksenkung und Abschwächung der Carotis-Sinus-Entlastungsreaktion verlaufende Tonussteigerung und Förderung der Bewegungen registriert. Diese Darmerregung fiel aus, wenn die zentrogene sympathische Hemmung der Darmtätigkeit von vornherein durch Splanchnicotomie ausgeschaltet wurde. Nach Splanchnicotomie und Vagotomie zeigte sich am Darm nur noch die periphere spasmolytische Wirkung des Polamidons.

5. Die am Hund klinisch bei gleichzeitiger Verwendung von Polamidon und Atropin beobachtete Steigerung der Herzfrequenz konnte im Experiment nur bei Spontanatmung nach kleinen Polamidondosierungen reproduziert werden, sie wurde durch Einsetzen der künstlichen Atmung schlagartig beseitigt; beruht demnach nicht auf einer zentralen Sympathieuserregung durch das Polamidon, sondern ist eine sekundäre Folge der durch Polamidon hervorgerufenen Atemschädigung und CO_2 -Anreicherung.

K. SOEHRING (Hamburg): Zur Frage der Verallgemeinerung von Befunden an speziellen isolierten quergestreiften Muskeln.

Die Untersuchungen von BRECHT, über die hier vorgetragen wurde, machen es unseres Erachtens erforderlich, den von RIESSER geprägten Begriff „Muskelpharmakologie“ weniger durch allgemeine Hypothesen und Theorien als durch Vermehrung spezieller Befunde zu vertiefen. Aus den zahlreichen Ergebnissen an muskulären Organen, die im Hamburger Laboratorium seit 1946 gesammelt wurden, geht ebenfalls die Unmöglichkeit hervor, aus Einzelbefunden Eigenschaften „des Skelettmuskels“ abzuleiten. Funktion und Struktur einzelner Muskeln in situ beeinflussen ihr Verhalten im Experiment auch in vitro so erheblich, daß die allgemeinen Grundlagen der Muskelpharmakologie erst abgeleitet werden können, wenn nicht, wie bisher, wenige Typen von Skelettmuskeln untersucht werden, sondern unser Erfahrungsgut sich auf zahlreiche verschiedene Muskelindividuen erstreckt. Die Muskelpharmakologie im Sinne RIESSERS, die sich auf die Gemeinsamkeit der Stoffwechselvorgänge in den Skelettmuskeln stützte und somit chemisch orientiert war, muß in Zukunft durch genaue Klärung der physikalisch-chemischen Verhältnisse bei Muskeln mit verschiedenen biologischen Funktionen ergänzt werden.

R. WEIGMANN (Göttingen): Über die Bedeutung des adäquaten Reizes für Thermoreceptoren bei pharmakologischen Prüfungen.

Auf Grund von kleinflächiger Reizung einzelner oder höchstens einiger weniger Thermoreceptoren auf dem Handrücken mit einer Thermode von etwa 1 mm Durchmesser und thermoelektrischer Messung der oberflächlichen Hauttemperatur wird in gewissen Bereichen der Hauttemperatur eine lineare Abhängigkeit der Reizschwellentemperatur von der Hauttemperatur festgestellt. Die Differenz Hauttemperatur-Reizschwellentemperatur wird bei den Warmreceptoren mit steigender Hauttemperatur stetig kleiner, bei den Kaltreceptoren größer. Zur Erregung der Thermoreceptoren ist demnach ein Temperaturgefälle nötig, das sich mit der Temperatur in der Receptorenschicht, die unter den

gegebenen Bedingungen der oberflächlichen Hauttemperatur gleichzusetzen ist, ändert. Somit hat sowohl die WEBERSche, als auch die HERINGsche Theorie über den adäquaten Reiz für Thermoreceptoren in einem gewissen Temperaturbereich ihre Gültigkeit. — Für die Prüfung von Arzneimittelwirkungen auf Thermoreceptoren kann in diesem Temperaturbereich durch ein Ansteigen der Hauttemperatur bei Warmreceptoren eine Anlähmung und bei Kaltreceptoren eine Erregbarkeitssteigerung vorgetäuscht werden. Diese Unsicherheit läßt sich durch Konstanthalten der Hauttemperatur beseitigen. Durch Anstrahlen der Beine der Versuchsperson bleibt die Temperatur der Haut an der Hand mit den zu prüfenden Receptoren weitgehend unverändert, ohne daß sie durch die Wärmestrahlung irritiert wird.

Diskussion. HEUBNER: Die gefundene Zone der Unempfindlichkeit entspricht wohl der alten „Indifferenztemperatur“ der Balneologen. Unverständlich ist mir die Angabe auf einer Kurve, wo bei 23,5° Hauttemperatur die Temperatur von 23,5° als wirksamer Reiz bezeichnet ist.

Schlußwort. WEIGMANN: Auf die Frage, warum Kaltreceptoren auf eine gleiche Reiztemperatur wie die Hauttemperatur ansprechen, wird erklärt, daß bei den tiefen Hauttemperaturen die Reizschwellentemperatur konstant bleibt. Der Indifferenzpunkt der Balneologen deckt sich mit unseren Befunden. Er läßt sich z. B. durch CO₂ verschieben.

K. BUCHER und H. EMMENEGGER* (Basel): Über Besonderheiten der Lungendurchblutung.

An Kaninchen konnte experimentell gezeigt werden, daß a) das Körperven Blut im rechten Herzen nicht vollständig durchmischt wird und daher je nach seiner Provenienz bevorzugt in ganz bestimmte Lungenpartien gelangt; b) die Blutzufuhr zu den einzelnen Lungenlappen verschieden stark ist.

SCHNEIDER (Köln) fragt, ob sich aus den Untersuchungen Anhaltspunkte zur Bedeutung der anatomisch festgestellten a-v-Anastomosen der Lunge ergaben.

Schlußwort. BUCHER: Daß die Unterschiede in der Blutzufuhr zu den einzelnen Lungenlappen durch verschieden stark entfaltete arteriovenöse Anastomosen mitbedingt sein könnten, ist nicht anzunehmen. Funktionell haben sich an der Kaninchenlunge keine Anastomosen nachweisen lassen (Lit. A. HÜRLIMANN). Wenn von Histologen solche beschrieben wurden, so dürfte es sich um rudimentäre Gebilde handeln, die normalerweise nicht mehr betätigt werden.

HANS H. LOESCHKE und HERBERT WENDEL: Über den Einfluß von Morphin und Scopolamin auf die Erregung des Atemzentrums beim Menschen.

Die Atemzentrumswirkung eines Stoffes kann durch Messung der Atemgröße allein nicht quantitativ exakt erfaßt werden. Möglich ist dies nur, wenn während der Einwirkung des Stoffes am Zentrum ein-

* Die Arbeit erscheint in extenso im Arch. f. Kreislaufforschg.

und derselbe Atemreiz — bei Konstanthaltung aller übrigen — experimentell variiert und die Größe dieses Reizes zur Größe der Atmung in Beziehung gesetzt wird.

Ein solcher dosierbarer Reiz für das AZ ist die Kohlensäure. Man läßt CO_2 -Luftgemische mit verschiedenem CO_2 -Gehalt atmen, der alveoläre CO_2 -Druck wird dann als Maß für die Größe des Atemreizes genommen. Auf diese Weise aufgestellte Dosiswirkungskurven für Kohlensäure geben in Zahlen ausdrückbare Angaben über die Wirkung eines Stoffes am AZ. Darüber hinaus ist es dabei möglich, festzustellen, wie das AZ beeinflusst wird, d. h. ob es sich um eine Verschiebung der „Reizschwelle“ handelt, die dann in mmHg alveolären CO_2 -Druckes angegeben werden kann, oder um eine echte Erregbarkeitsänderung. Der quantitative Ausdruck für die letztere ist dann durch den Quotienten $\frac{\Delta \text{At. Min. Vol.}}{\Delta \text{CO}_2\text{-Druck}}$

gegeben. Eine Parallelverschiebung der Kurve gegenüber der Kontrollkurve zeigt eine Änderung der „Reizschwelle“ an, und zwar bei Verschiebung in den Bereich höherer CO_2 -Werte eine Erhöhung und umgekehrt. Eine Verkleinerung des Neigungswinkels der CO_2 -Atmungskurve (= Verkleinerung des Quotienten) bedeutet Erregbarkeitsverminderung und umgekehrt.

Auf diese Weise wurde die Wirkung von Morphin und Scopolamin, allein und in Kombination, beim Menschen untersucht. Die Versuche wurden an 6 Männern vorgenommen. Die Personen atmeten nacheinander jeweils 12 min lang Frischluft, Luft mit 2,5—2,8% CO_2 , mit etwa 4% CO_2 und mit 5,3—5,7% CO_2 . Während der letzten 5 min dieser 12 min-Perioden wurde die automatisch und fortlaufend entnommenen Alveolarluft mit einem REINschen Gaswechselschreiber auf ihren CO_2 -Gehalt analysiert und das Atemvolumen registriert. An vier verschiedenen Tagen wurde so von jeder Versuchsperson jeweils eine CO_2 -Atmungskurve vor und nach der Verabreichung des Pharmakons bzw. von RINGER-Lösung aufgestellt. Die Dosierungen waren für Morphin 0,01 g/70 kg und für Scopolamin 0,5 mg/70 kg i. m.; bei Feststellung der kombinierten Wirkung wurden die Einzeldosen beider Stoffe zusammen appliziert.

In allen Fällen, bis auf einen, beeinflussten weder Morphin noch Scopolamin die Erregbarkeit des AZ wesentlich; der Effekt bestand nur in einer Änderung der Reizschwelle für CO_2 , und zwar erhöhte sie Morphin im Durchschnitt um 4,0 mm Hg alveolären CO_2 -Druck. Scopolamin machte zum Teil ebenfalls eine Erhöhung der Reizschwelle, bei 2 Versuchspersonen wurde eine deutliche Verminderung festgestellt. Die Wirkung der Morphin-Scopolamin-Kombination ist rein additiv, d. h. bei gleichsinniger Wirkung ist sie gleich der Summe der Einzelwirkungen, bei entgegengesetzter Wirkung gleich der Differenz. Im letzteren Fall wird die

lähmende Wirkung des Morphins durch die gleichzeitige Verabreichung von Scopolamin vermindert. Eine „potenzierte“ Wirkung wurde in keinem Falle beobachtet.

Diskussion. LOESCHKE: Eine mit der im Vortrag von WENDEL beschriebenen Methode durchgeführte Prüfung der depressorischen Wirkung von Morphin und Dolantin auf die Atmung (LOESCHKE, SWEEL, LAMBERTSEN, KOUGH und SCHMIDT) ergab, daß diese Wirkungen sich verhielten wie 7,5:1 in Übereinstimmung mit den von SCHAUMANN sowie von BATTERMAN und HIMMELSBACH angegebenen Relationen von 7:1 bzw. 7,5:1 für die analgetische Wirkung. Methodisch wird vorgeschlagen, nicht das Atemminutenvolumen zu messen, sondern den alveolaren CO_2 -Druck, der die Atmungswirkungen vielfach empfindlicher wiedergibt.

HEUBNER erkundigt sich nach der Begründung für den Gebrauch des terminus „Erregbarkeit“ für diejenige Funktion, die sonst Dosiswirkungskurve genannt wird.

H. DÜKER (Marburg): Über die Dauer der leistungssteigernden Wirkung des Pervitins bei psychischer Tätigkeit.

Mit 1 Textabbildung.

Es wurden zunächst Versuche durchgeführt, die $8\frac{1}{2}$ Std dauerten und die nur von einer 1 stündigen Pause nach der 5. Std unterbrochen wurden.

Als Versuchstätigkeit diente fortlaufendes Rechnen von besonders zusammengestellten Aufgaben. Die Methode ist kurz dargestellt in dieser Z. Bd. 212, S. 113ff. Da die Versuchstätigkeit sehr hohe Anforderungen an die psychische Anspannung stellte, mußten nach je 10 min Rechnen 5 min Pause eingeschaltet werden. Dadurch war es den Versuchspersonen möglich, die langen Versuchszeiten durchzuhalten.

Zu Beginn der Versuchstage erhielten die Versuchspersonen entweder ein Leerpräparat oder 6 mg Pervitin.

Die Ergebnisse der 4 Versuchsreihen dieser Art ließen erkennen, daß die Pervitinwirkung am Schluß der Versuchszeit noch stark in Erscheinung trat. Die Leistung lag an den Pervitintagen 8 Std nach Einnahme des Präparates noch 20—25% über derjenigen an den Normaltagen (Tage ohne Pervitin).

Diese Versuche wurden fortgesetzt von H. WIEDING, und zwar zunächst mit einer Versuchsdauer von 16 Std. Nach je 15 min Rechnen folgte eine Pause von 5 min. Für das Mittag- und Abendessen war jedesmal eine Pause von 1 Std eingeschaltet. Die beiden in dieser Weise angestellten Versuchsreihen zeigten, daß auch nach 16 Std die Pervitinwirkung noch auffallend zu erkennen war.

Darauf wurden 2 Versuchsreihen durchgeführt, die folgendermaßen angeordnet waren: 23 Std Versuchstätigkeit wie bisher, anschließend

6 Std andersartige Beschäftigung (Tennispielen, Radfahren, Kolleg besuchen) unter Aufsicht des Versuchsleiters, abschließend 1 Std Rechnen wie zu Anfang. Die Versuchspersonen waren also 30 Std ohne Nachtruhe in Tätigkeit.

Die Ergebnisse der zweiten Hälfte einer solchen Versuchsreihe sind in Abb. 1 dargestellt.

Die Resultate der anderen Versuchsreihen dieser Art stimmen mit den in Abb. 1 wiedergegebenen im wesentlichen überein.

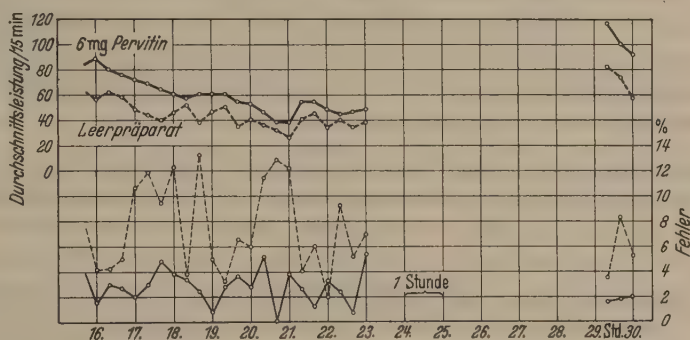


Abb. 1. Durchschnittliche Leistung während der zweiten Hälfte einer Versuchsreihe über die Wirkungsdauer von Pervitin bei psychischer Tätigkeit mit einer 24jährigen Medizinstudentin. Leistungsverlauf bei Anwendung von 6 mg Pervitin ———, bei Anwendung von Leerpräparat — — — — —. Auf der linken Senkrechten ist die durchschnittliche Anzahl der in 15 min gerechneten Aufgaben, auf der rechten der Prozentsatz der falschen Lösungen und auf der Waagerechten der zeitliche Ablauf abgetragen. Jeder angegebene Wert stellt das Mittel aus zwei Versuchstagen dar. Die Zeit nach der 23. bis zu Beginn der 30. Std war mit Tennispielen und Kolleghören ausgefüllt.

Zwei weitere Versuchsreihen waren so angeordnet, daß 11 Std gerechnet und nach einer Zwischenzeit von 13 Std wiederum 11 Std gerechnet wurde. Auch diese zeigten, daß nach 30 Std die Wirkung des Pervitins noch deutlich erkennbar war.

H. F. ZIPF und H. KELLER (Bonn): Über die Abhängigkeit der Cardiazolwirkung von der arteriellen CO_2 -Spannung und Wasserstoffionenkonzentration.

An Katzen, denen wir die Blutdruckzügler entfernt hatten, konnte eine unwirksame Cardiazoldosis dadurch blutdruckwirksam gemacht werden, daß wir die Atemgröße durch zusätzliche *Hypnotica* oder mechanisch herabsetzten. Der Steigerungseffekt verschwand nach Wiederherstellung einer der Norm angenäherten Atemgröße.

In unseren weiteren Versuchen wurden künstlich beatmeten Katzen 0,7—1,1 Vol% CO_2 -Luftgemische zugeführt, und die Wirkung möglichst kleiner Cardiazolmengen geprüft.

Versuchsbeispiel: Eine erste Cardiazoldosis von 1 mg/kg war praktisch unwirksam. Die danach erfolgte Beatmung mit 0,85 Vol% CO₂ wirkte mit der gleichen Cardiazoldosis im Sinne einer kräftigen Blutdrucksteigerung zusammen. In dieser Phase waren die CO₂-Spannung, der CO₂-Gehalt und die Wasserstoffionenkonzentration erhöht. Nach Abstellung der CO₂-Zufuhr wurde Cardiazol wieder unwirksam. Eine genau entgegengesetzte Cardiazolwirkung zeigte ein anderer Versuch: Zu Beginn waren 2 mg/kg Cardiazol wirkungslos. Während der künstlichen Beatmung mit 0,98 Vol% igem CO₂-Luftgemisch löste die gleiche Dosis eine starke Blutdrucksenkung aus. Die gleichzeitige Erregung der Eigenatmung zeigte sich auf der Kurve der künstlichen Beatmung. Die arterielle CO₂-Spannung war wiederum erhöht. Nach Wegnahme des CO₂ trat die Blutdruckwirkung nicht mehr ein.

Vier Kombinationstypen konnten wir bei gleichzeitiger Verabreichung von CO₂ und Cardiazol feststellen: 1. Unwirksame Cardiazoldosen wirkten erstmalig blutdrucksteigernd. 2. Vorher blutdrucksteigernde Dosen wurden in ihrer Wirkung verstärkt. 3. Unwirksame Dosen lösten erstmalig eine Blutdrucksenkung aus. 4. Blutdrucksteigernde Dosen erfuhren eine Umkehr in eine depressorische Wirkung. Bei einer Reihe von Tieren traten zu diesen synergistischen Blutdruckerscheinungen Zeichen der Erregung von *Motorik und Atmung* hinzu. Mit einer festgestellten Vermehrung der Wasserstoffionen war immer eine Zunahme der arteriellen CO₂-Spannung verbunden.

Wir suchten in weiteren Versuchen den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration durch intravenöse *Infusion von Milchsäure* zu klären. Versuchsbeispiel: Die vorher unwirksame Cardiazoldosis von 1 mg/kg intravenös war während einer Infusion von 7,08 mg/kg/min kräftig blutdruckwirksam. Die Spontanatmung wurde miterregt. Längere Zeit nach Beendigung der Milchsäurezufuhr verhielt sich Cardiazol ebenso wirkungslos wie zu Beginn. Im Gegensatz zu der Zunahme der H⁺-Ionen wurde die arterielle CO₂-Spannung nicht über die Fehlerbreite hinaus verändert. Von einer besonderen Bedeutung ist das jeweilig erreichte Acidosestadium. Versuchsbeispiel: Zu Beginn eines Versuches erwies sich die Dosis von 0,5 mg/kg Cardiazol unwirksam. Im folgenden ließen wir sehr viel Milchsäure einfließen (11,4 mg/kg/min). Blutdruck und Puls sanken daraufhin ab. In dieser Phase war die gleiche Gabe, aber auch die 4fache Dosis (2 mg/kg) praktisch ohne Wirkung. Eine Viertelstunde nach Abstellen der Infusion, in der Eliminationsphase, stellte sich mit der Anfangsdosis (0,5 mg/kg) der bekannte, starke, synergistische Effekt ein. Erst längere Zeit danach war das anfängliche Stadium der Wirkungslosigkeit erreicht. Auch hier sahen wir eine pH-Verschiebung und ein Ausbleiben deutlicher Änderungen der CO₂-Spannung.

Abschließend können wir feststellen, daß in allen Fällen von CO_2 -Anstauung oder Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration oder von beiden mit einer starken Änderung der Cardiazolwirkung zu rechnen ist.

Diskussion. MALORNEY (Kiel): Unter dem Einfluß des Cardiazols, der Weckamine, der Purinkörper und des Lobelins konnten wir ein sicheres Absinken der Gewebs- CO_2 -Spannung um etwa 20% feststellen. Wird durch CO_2 -Inhalation die vom Körper beabsichtigte Erniedrigung des p_{CO_2} im Blut und Gewebe hintangehalten, so werden wegen Überschreitung des Schwellenwertes sicherlich die höheren zentralnervösen Zentren erregt und so möglicherweise die Krampfschwelle erniedrigt. Ist nun der hier geschilderte Effekt für Cardiazol spezifisch, oder gilt er mit Abstufungen für die zentralerregenden Stoffe ganz allgemein?

Schlußwort. ZIFF: Hinweis auf die „individuelle Stellung“ des Cardiazols schon in Untersuchungen früherer Untersucher. Von diesen wurde CO_2 allerdings nur benutzt, um die zentrale Erregbarkeitssteigerung nach Analeptikagaben festzustellen. In den vorliegenden Befunden ist die Cardiazolwirkung von der Konzentration der CO_2 im Blute regelrecht abhängig, aber auch von einer bestimmten H-Ionenkonzentration. Vielleicht ist die celluläre CO_2 -Konzentration überhaupt die Voraussetzung der Cardiazolwirkung.

H. KEWITZ (Berlin): Zum Angriffspunkt der Krampfhemmung durch Hexachloreycyklohexan.

Es wird zunächst über die Hemmung von Elektrokrämpfen durch Hexachloreycyklohexane (HCH) berichtet. Wirksam ist nur das β -Isomere, und zwar vom 1.—10. Tag.

Zur Bestimmung des Angriffspunktes von HCH wurde die Funktion des Rückenmarkes untersucht, weil nach Vorbehandlung mit HCH im EEG bei i. v. Cardiazolapplikation typische Krampfströme ohne dazugehörigen klinischen Krampf auftraten. Der homolaterale Beugereflex der Ratte wird jedoch durch Cardiazol genau so gesteigert wie am nichtvorbehandelten Tier.

Da die Cardiazolempfindlichkeit auch bei intravenöser Injektion herabgesetzt wird, kann der krampfhindernde Effekt der HCH nicht durch eine Resorptionsstörung des Cardiazols aus dem Unterhautgewebe vorgetäuscht sein.

Entfernung des gesamten oder auch des halben Vorderhirns hebt die Krampfhemmung auf. Durchtrennung der Verbindung zwischen den Vorderhirnhälften genügt dazu nicht. Es wird eine koordinative Funktion des Gehirns angenommen, die der Übertragung pathologischer Erregungen auf die Muskulatur entgegenwirkt, zu deren Vorhandensein das Vorderhirn notwendig ist, und die durch HCH verstärkt werden kann. Vorderhirnabtragung erhöht die Cardiazolempfindlichkeit der Ratte. Durch Elektrokrämpfe läßt sich analog zur HCH-Krampfhemmung die Cardiazolempfindlichkeit herabsetzen. Es wird festgestellt, daß Cardiazol und HCH verschiedene Angriffspunkte haben.

Diskussion. SCHNEIDER (Göttingen): Vortragender hat damit u. a. meine auf der 17. Tagung der Pharmakologischen Gesellschaft in einer Diskussionsbemerkung zu HERKEN mitgeteilten Befunde an größerem Material bestätigt.

HERKEN: Es war sehr unwahrscheinlich, daß die krampfhindernden Wirkungen des Hexachlorcyklohexan auf mangelnder Resorption des Cardiazols beruhten, da die übrigen Wirkungen auf Blutdruck und Atmung und ebenso auch die Weckwirkung erhalten waren. Es muß sich also um eine elektive Funktionsänderung im ZNS handeln.

H. HERKEN (Berlin): Nervenwirkungen der Hexachlorcyklohexane bei verschiedener Ernährung.

Die interessante sterische Spezifität der Hexachlorcyklohexanwirkung und die außerordentliche Dauer des krampfhindernden Effektes gaben Veranlassung, die Bedingungen näher zu untersuchen, die für das Zustandekommen der Funktionsänderungen am Zentralnervensystem wichtig sind. Abgesehen von der Dosis scheinen noch andere Faktoren die neurotrophen Wirkungen zu beeinflussen.

In der Literatur liegen zahlreiche Beobachtungen vor, daß einzelne Hirnfunktionen durch die Ernährung beeinflußt werden können. Um den Einfluß der Nahrung auf die beobachteten zentralen Wirkungen der Hexachlorcyklohexane zu studieren, wurden bestimmte Variationen in der Nahrung der Versuchstiere vorgenommen. Eine Verlängerung der krampfhindernden Wirkung war bei fleischgefütterten Tieren besonders auffällig. Im Laufe der Untersuchungen ergaben sich zahlreiche Hinweise, daß die initialen Gammexankrämpfe und der bei hohen Dosen des β -Isomeren beobachtete lähmende Effekt anscheinend unabhängig neben den langanhaltenden Eigenschaften dieser Verbindung bestehen. Die Gammexankrämpfe werden durch reine Haferkost behindert, während fleischgefütterte Tiere bei der gleichen Dosis zu 80% Krämpfe bekommen. Bei den mit Hafer gefütterten Tieren treten nach Applikation der β -Komponente langanhaltende Gleichgewichtsstörungen auf, die bei den fleischgefütterten Ratten nicht beobachtet wurden (Filmdemonstration). Offenbar beeinflussen bestimmte Faktoren in der Nahrung die zentralen Wirkungen der Hexachlorcyklohexane.

Auf Grund von Ähnlichkeiten der sterischen Struktur sind Beziehungen zwischen Hexachlorcyklohexan und Meso-Inosit häufig diskutiert worden. Bei Versuchen mit zusätzlicher Fütterung von Inosit ließ sich eine gewisse Veränderung der Hexachlorcyklohexanwirkung nachweisen. Zusatz von Inosit zu bestimmter Diät führte zu einer Abnahme der krampfhindernden Eigenschaften des β -Isomeren, während der gleiche Effekt des Gammexans nicht verändert wurde.

Die Abhängigkeit der durch Hexachlorcyklohexan hervorgerufenen Hirnfunktionsänderungen von einzelnen Faktoren in der Nahrung läßt

die Möglichkeit zu, auf diesem Wege einen Einblick in den Ablauf biochemischer Reaktionen bestimmter Ganglienzellen des Gehirns zu bekommen, die für das Zustandekommen pathologischer Symptome von Bedeutung sind.

W. DRIESEN (Köln), F. HAHN, W. RUMMEL (Düsseldorf): Auswertung antiepileptischer Arzneistoffe mittels lokalisierter Strychnin-Krampfpotentiale.

Verschiedene Gründe rechtfertigen die Ausarbeitung neuer Methoden zur Auswertung antiepileptischer Mittel (GOODMAN, TOMAN und SWINYARD). Zur Zeit sind überwiegend gebräuchlich generalisierte Krampfstände, entweder durch den elektrischen Strom oder durch Krampfgifte ausgelöst. Krampfgifte lassen sich aber auch durch lokale Applikation zur Erzeugung von fokalen Krampfherden verwenden. Abgesehen von den eventuellen Beziehungen zu fokalepileptischen Krankheitsbildern erlaubt es diese Methode durch Heranziehung des EEG, die Beeinflussung der Vorgänge im Krampfherd durch das Antiepilepticum unmittelbar zu registrieren. Wir brachten bei Katzen in leichter Evipanarkose (50 mg/kg i.p.) mit Strychninlösung (400 mg/% ig) getränkte Filtrierpapierplättchen stets auf die gleiche Stelle der Hirnrinde. Die Registrierung des Blutdruckes erwies sich als nötig, um die Kontrolle über sekundäre, vom Blutdruck abhängige Effekte zu haben. Der Einfluß der geprüften Stoffe auf die Krampfpotentiale bestand in einer Amplitudenverminderung, eventuell bis zu ihrem vollständigen Erlöschen. Intravenöse Gaben von Luminal in Dosen von 60—75 mg/kg reduzierten die Krampfpotentiale durchschnittlich um die Hälfte. 80—90 mg/kg Prominal-Na löschten die Krampfpotentiale mehr oder weniger vollständig aus. Bei diesem Mittel ist die blutdrucksenkende Wirkung besonders stark ausgeprägt. Veronal-Na lieferte unregelmäßige Ergebnisse. In 2 von 8 Versuchen waren 100 mg/kg voll wirksam, in den anderen Versuche ergaben erst Dosen von 450—750 mg/kg eine Wirkung. Sehr stark war die Wirkung von Diphenylhydantoin-Na in Dosen von 30—60 mg/kg und am stärksten die Wirkung von Mesantoin (in Propylenglykol gelöst) in Dosen von 15—25 mg/kg. Bei den beiden letzten Stoffen schien die Wirkung besonders elektiv auf die Krampfpotentiale ohne Beeinflussung der normalen Potentiale zu sein. In allen Fällen waren die Krampfpotentiale durch nachfolgende Gaben von Cardiazol mehr oder weniger in ihrer ursprünglichen Höhe wiederherzustellen. Dies war auch durch Diphenylhydantoin möglich, obwohl umgekehrt Diphenylhydantoin keinen sicheren Einfluß auf Cardiazolkrämpfe hat. Mit Mesantoin wurden auch noch folgende Versuche angestellt: Vorbehandlung mit 15 mg/kg, danach lokale Applikation von Strychnin. Die

Krampfpotentiale traten erst auf, wenn zusätzlich Cardiazol injiziert wurde. Die Cardiazoldosen betrugen in unsern Versuchen das Mehrfache (3—5fache) der normalen Krampfdosen. Ätherbeatmung bis zur tiefen Narkose (Wegfall des Cornealreflexes) hatte keine sichere Wirkung auf die Strychnin-spikes. Eine antagonistische Wirkung der Chloralose auf den Strychnineffekt ließ sich erst in vollnarkotischen Dosen (100 mg/kg) nachweisen.

F. HAUSCHILD (Leipzig): Zur Wirkungsweise von Diäthylaminoäthanol und Novocain.

Aliphatische und aromatische Abkömmlinge des Diäthylaminoäthanol (DÄ) der allgemeinen Formel: $(C_2H_5)_2N-CH_2-CH_2-R$, sowie DÄ selbst wurden in Fortsetzung früherer Arbeiten (HAUSCHILD 1943, HAUSCHILD u. LANDBECK 1947) geprüft.

Das Verhalten von DÄ und dem p-Aminobenzoessäureester des DÄ (Novocain) am Kreislauf von Katze und Hund zeigte eine Abhängigkeit der Blutdruckreaktion von der Höhe des Ausgangsdruckes, gleichgültig, ob an intakten, dekapitierten, atropinisierten oder vagotomierten Tieren geprüft wurde. Bei hoher Blutdruckausgangslage resultierte eine Drucksenkung, bei niedrigem Ausgangsdruck eine oft erhebliche Steigerung des Carotisdruckes. Bei mittlerer Blutdruckausgangslage wurden meist unerhebliche oder zweiphasige Effekte gesehen. Besonders gut konnten diese Befunde an der Spinalkatze mittels künstlicher Einstellung einer hohen Ausgangsblutdrucklage durch Adrenalindauerinfusion reproduziert werden.

Nach Ephedrininjektion zeigte sich ein differentes Verhalten beider Pharmaka. DÄ bedingte meist einen erheblichen Druckanstieg, verbunden mit intensiver (adrenalinähnlicher) Milzkontraktion, Novocain hingegen Druckabfall.

Der von URI und ADLER (1950) beschriebene „Imitationseffekt“ des Novocains konnte nicht sicher reproduziert werden, vielmehr schien auch hier die Höhe des Ausgangsdruckes maßgeblich zu sein.

Die in früheren Untersuchungen am Froschdurchströmungspräparat (HAUSCHILD u. LANDBECK 1947) festgestellte Verstärkung des Adrenalineffektes durch DÄ und andere Amine konnte in neuerlichen Versuchen (KRUMPHOLZ Diss. 1951) nicht voll bestätigt werden. Unsere, sowie die Befunde von RIESSER und HERGOTT (1950) könnten an Hand der kürzlich von BURN und ROBINSON (1951) entwickelten Vorstellungen über die paradoxen Gefäßwirkungen von Adrenalin und Acetylcholin zur Deckung gebracht werden. Zur Zeit noch laufende Untersuchungen ergaben, daß durch Gewebsbrei (Hirn usw.) unter geeigneten Bedingungen DÄ acetyliert werden kann. Inwieweit neben der Acetylierung

noch eine Quaternierung durch Methylsubstitution und anschließende Acetylierung analog der Acetylcholinbildung möglich ist, bedarf noch weiterer Prüfung.

Die Tatsache der relativ hohen Dosierung der aliphatischen Aminoalkohole zur Erzielung eines Effektes spricht für eine besondere Bedeutung der Konzentration an der Erfolgsorganzelle und im Sinne eines Verdrängungsmechanismus bzw. einer „Massenwirkung“.

W. OELSSNER (Leipzig) : Messung der Novocainspaltung mit der WARBURG-Apparatur.

Die bei der enzymatischen Spaltung des Novocains gebildete p-Aminobenzoessäure macht aus bicarbonathaltiger RINGER-Lösung äquimolekulare Mengen CO_2 frei, die in der WARBURG-Apparatur manometrisch gemessen wurden. Als Fermentquelle dienten Extrakte aus Meer-schweinchenleber.

Aus dem vorliegenden Material läßt sich bisher folgendes entnehmen:

1. *Die Spaltungsgeschwindigkeit gleicher Substratmengen* nimmt mit zunehmender Extraktverdünnung ab. Beziehungen zwischen den im Verhältnis 1 : 2 : 4 : 8 : 16 verdünnten Extrakten und den in der Zeiteinheit umgesetzten Substratmengen sind vorhanden, jedoch komplexer Natur.

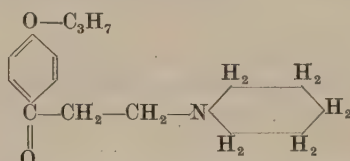
2. *Die Spaltungsgeschwindigkeit durch gleiche Fermentkonzentrationen* nimmt im allgemeinen mit steigender Substratmenge zu, hängt aber außerdem in gesetzmäßiger Weise von dem Verhältnis Substrat:Fermentkonzentration ab. Von einem Extrakt 1 : 5 wurde z. B. bei 0,1 mMol Ansatz 2,1 mg Novocain in 30 min gespalten, bei 0,005 mMol 0,87 mg Novocain, nach Verdünnung des gleichen Extraktes auf 1 : 40 betrugen die Werte 0,073 mg bzw. 0,46 mg.

3. Bei graphischer Darstellung verlaufen die Kurven bei einer Gesamtmenge Novocain abszissenparallel, die kleiner als die zugegebene Menge ist, wobei es mit niedrigen Substratkonzentrationen zu typischen Überschneidungen kommt, da sich für jede Extraktkonzentration ein bestimmtes Gleichgewicht einstellt. Der Kurvenverlauf für die einzelne Extraktkonzentration und der Zeitpunkt ihrer Überschneidung wird von dem Verhältnis Substratkonzentration:Fermentkonzentration bestimmt. So wurde z. B. als Mittelwert der Ansätze mit 0,005 mMol für die Extraktkonzentration 1 : 5 — 1 : 10 — 1 : 20 und 1 : 40 folgende Prozentwerte der zugegebenen Mengen gefunden: 74,7% — 79,8% — 93,8% — 99,7% und mit 0,02 mMol 80,9% — 94% — 87,5% und 37,9%. Mit hohen Substratmengen über 0,1 mMol verlief die Spaltung durch niedrige Fermentkonzentration so langsam, daß Überschneidungen innerhalb der Versuchsdauer von 5 Std nicht eintraten.

Es wurde außerdem die Beeinflussung der enzymatischen Novocainhydrolyse durch verschiedene Stoffe untersucht. Mit *Coffein. pur.* konnte bis 25 mg pro 0,5 g Frischleber (Endkonzentration im Ansatz = 0,42%) keine Hemmung erzielt werden. Bei *Prostigmin*zusätzen über 100—250 μ g pro 0,5 g Frischleber (Endkonz. = 0,0017—0,0042%) war eine Herabsetzung der Spaltungsgeschwindigkeit in der 1. Std um 30—40% zu verzeichnen. *Natriumfluorid*zusätze in Dosen von 50—60 mg pro 0,5 g Frischleber (Endkonz. = etwa 0,8—0,9%) bewirkten eine nahezu vollständige Blockierung der Novocain-spaltenden Esterasen, mit $\frac{1}{10}$ dieser Mengen waren nach 60—120 und 180 min 17,5—21,6 bzw. 30% des ohne Zusatz laufenden Kontrollansatzes verseift. Die stärksten Hemmungen wurden mit *Mintacol* beobachtet, dessen wirksame Grenzdosis mit 1—2 μ g pro 0,5 g Frischleber (Endkonz. = 0,02—0,04 mg%) festgestellt wurde, mit der 2—3fachen Menge war innerhalb von 3 Std praktisch keine Spaltung mehr zu verzeichnen.

E. HANNIG (Halle): Über ein neues Lokalanästhetikum Falicain*.

Das neue von PROFFT synthetisierte Anästhetikum ist in seiner chemischen Konstitution durch seine Carbonylgruppe und den cyclisch gebundenen Stickstoff charakterisiert:



Wesentlich für die anästhetische Wirkung vorstehender Verbindung dürfte die am N-Atom des Piperidinringes stehende aliphatische Seitenkette mit aromatischer Substitution sein.

Falicain ist an der Maus intravenös 4mal, subcutan 10mal toxischer als Novocain. An der Ratte wirkt Falicain intravenös 5mal, subcutan 50mal giftiger als Novocain. Der Tod erfolgt nach einem Stadium klonisch-tonischer Krämpfe an primärer Atemlähmung.

Am Froschherzen ist Falicain 30mal toxischer, am Warmblüterherz 5—10 mal toxischer als Novocain. Es verursacht Rhythmus- und Reizleitungsstörungen und senkt den Blutdruck. Die hierbei festgestellte schwere Auswaschbarkeit gegenüber Novocain spricht für ein größeres Haftvermögen am Gewebe.

An der Kaninchencornea ist das Präparat 10fach wirksamer als Cocain und um 30% stärker als Pantocain. 3—4% ige Lösungen wirken schleimhautreizend, 5% ige erzeugen Ödeme und Hornhauttrübungen.

* β -Piperidinoethyl-4-propoxyphenylketonhydrochlorid.

Eine Erklärung für die relativ großen gewebsreizenden Eigenschaften des Falicains dürfte in dem cyclisch gebundenen Stickstoff zu suchen sein; in dieser Richtung bisher durchgeführte Versuche ließen darauf schließen.

Am sensiblen Nervenstamm (Katzenischadicus) bewirkt Falicain Leitungsunterbrechung in etwa 10 mal geringerer Konzentration als Novocain. Im Quaddelversuch erzeugen Falicain-Lösungen in etwa 10 mal geringerer Konzentration als Novocain gleiche Anästhesiedauer. Subcutane Injektionen von 0,25 und höher prozentigen Lösungen erzeugen Hyperämie wie Infiltratbildung. Die anästhetische Wirksamkeit des Falicains ist bezüglich Tiefe und Dauer fast unabhängig vom Adrenalinzusatz. Die Latenz bis zum Eintritt der Anästhesie ist kürzer als nach Novocain und kann schon nach 1 min voll entfaltet sein. Die Tiefe entspricht derjenigen der bekannten Anästhetika.

Die Dauer ist individuell sehr verschieden und beträgt $\frac{1}{4}$ —5 Std. Sie kann noch nach 12—24 Std nachweisbar sein.

Falicain wirkt am Meerschweinchendarm in gewichtsgleichen Mengen stärker spasmolytisch als Novocain. Hierbei wurde eine schwerere Auswaschbarkeit des Falicains gegenüber Novocain festgestellt. Das neue Anästhetikum führt innerhalb von 6 Std zur Hämolyse in gleichen Verdünnungen wie Pantocain.

Falicain ist also sowohl zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie als auch als Oberflächenanästhetikum verwendbar. Seine relativ protahierte anästhesierende Wirkung, die unabhängig vom Adrenalinzusatz ist, dürfte im Vergleich zu den üblichen esterartigen Verbindungen vom Typ des Novocains durch das Fehlen der im Körper spaltbaren Esterbindung oder durch ein größeres Haftvermögen am Gewebe bedingt sein. Die größere anästhetische Wirksamkeit des Falicains gegenüber Novocain als Standardanästhetikum der Leitungs- und Infiltrationsanästhesie entspricht seiner in ungefähr gleichem Maß größeren Giftigkeit.

K. GREEFF (Rostock) (mit P. HOLTZ und W. RICHTER): Über die Darmwirkung des Novocains.

Während die bradycardische und blutdrucksenkende Wirkung einer elektrischen Vagusreizung beim Hund schon durch Novocaindosen verhindert wird, welche die Blutdruckwirkung intravenös injizierten Acetylcholins oder Doryls unbeeinflusst lassen, findet sich am Darm das Umgekehrte: hier hebt Novocain zuerst die darmerregende Wirkung des Doryls auf, während der Vagusreiz noch wirksam ist. Im ersten Fall scheint der primäre Angriffspunkt des Novocains in den parasympathischen Ganglien zu liegen, im zweiten Fall in den parasympathischen Nervenendigungen.

In Übereinstimmung hiermit findet man am *isolierten* Meerschweinchen- und Kaninchendarm, daß beim Zusatz steigender Novocaindosen zuerst die Acetylcholinwirkung und erst später die „ganglionäre“, am AUERBACHSchen Plexus angreifende Wirkung kleiner Nicotindosen aufgehoben wird. *Cocain* blockiert demgegenüber zuerst die Nicotin-, erst dann die Acetylcholinwirkung. Die darmhemmende Eigenwirkung des Novocains dürfte hauptsächlich eine parasymphathicolytische sein. Hinzu kommt, daß Novocain die sympathische Hemmungswirkung verstärkt, da Novocaindosen, welche die Acetylcholinerregung abschwächen oder aufheben, die Adrenalinwirkung verstärken.

In *großen* Dosen kann Novocain darmerregend wirken, so z. B. am Katzendarm — isoliert und in situ — sowie am isolierten Kaninchendarm. Die darmerregende Wirkung ist *atropinresistent*, also nicht parasymphatisch bedingt: *Hexamethonium* verhindert sie ebenfalls nicht, sie ist also auch keine „ganglionäre“, nicotinähnliche Wirkung. *Parpanit* hebt sie auf; sie ist deshalb wahrscheinlich eine direkt muskuläre Wirkung.

Diskussion. SOEHRING: Frage, inwieweit das zwischen Novocain- und Acetylcholingabe verstrichene Zeitintervall variiert werden kann, ohne die Ergebnisse zu ändern. Bei längeren Zeitintervallen ist es möglich, daß die Spaltprodukte des Novocains sich auswirken.

Schlußwort. K. GREEFF: Diäthylaminoäthanol, das Spaltprodukt des Novocains ist für die beschriebenen Darmwirkungen des Novocains nicht verantwortlich zu machen. Es wirkt weder parasymphathicolytisch, noch ist seine darmerregende Wirkung, die bei hoher Dosierung beobachtet werden kann, atropinresistent.

PAUL PULEWKA und DÜNDAR BERKAN (Ankara): Der Einfluß der Umgebungstemperatur auf die resorptiven Wirkungen einiger Lokalanaesthetika bei der Maus.

Nach SIEVERS und MCINTYRE nimmt die für Mäuse tödliche Novocaindosis bei Umgebungstemperaturen über 24° mit der Temperatur ab.

Unsere Versuche ergaben, daß auch nach subcutaner und nach intracutaner Injektion kleiner, gewöhnlich nicht tödlicher Novocaindosen die Zahl der mit Vergiftungssymptomen reagierenden Tiere oberhalb 24° mit der Temperatur ansteigt, wohingegen die resorptive mydriatische Wirkung nicht zunimmt. Versuche mit Tutocain und Monocain hatten das gleiche Ergebnis. Die Zunahme der Giftigkeit der Lokalanästhetika beruht demnach nicht auf einer Störung des Verhältnisses von Resorption und Elimination. Gleichwohl ergab sich aus den Zeitwirkungskurven der resorptiven mydriatischen und aus der Beobachtung der toxischen Wirkungen, daß in warmer Umgebung die Geschwindigkeit sowohl der Resorption als auch der Elimination zunimmt. Mit dem schnelleren Verlauf der resorptiven Wirkungen ist die Zunahme der Toxizität der Lokalanästhetika nicht zu erklären. Ratten verhalten sich ebenso wie Mäuse.

PAUL PULEWKA, DÜNDAR BERKAN und SCHÜKRÜ KAYMAKTSCHALAN (Ankara): Der Einfluß der Umgebungstemperatur auf die resorptiven Wirkungen des Novocains bei der Ratte.

Die Wärmeregulation der Ratte wird durch Novocain nach beiden Richtungen erheblich abgeschwächt. Auch kleine Novocaindosen bewirken bei einer Umgebungstemperatur bis zu 25° eine Senkung, bei einer von 35—37° aber eine größere Steigerung der Körpertemperatur als sie die Ratten ohne Novocain bei gleicher Raumtemperatur aufweisen. In der Wärme werden durch gewöhnlich nicht tödliche Dosen in der Regel diejenigen Tiere getötet, deren Körpertemperatur am meisten gesteigert ist. Als Haupttodesursache ist neben anderen Mechanismen die Erstickung infolge zentraler Atemlähmung bei durch die Hyperthermie und die Krämpfe gesteigertem O₂-Verbrauch anzusehen. Wenn man die Zeitwirkungskurve der resorptiven mydriatischen Wirkung einer Novocaindosis als temperaturunabhängiges relatives Maß für die nach der Injektion an- und absteigende Giftkonzentration im Tierkörper betrachtet, so findet man bei den unter dem Einfluß des Lokalanästhetikums und der Umgebungswärme hyperthermisch gewordenen Tieren keine Vermehrung der Konzentration, sondern eine Erniedrigung der zur Auslösung der Vergiftungssymptome nötigen Konzentrationschwelle. Diese Erniedrigung findet ihren quantitativen Ausdruck in der Senkung der „kritischen Mydriasis“. (Grad der pupillenerweiternden Wirkung oberhalb dessen die toxischen Wirkungen manifest sind.) Trotz der Ähnlichkeit der Vergiftungssymptome bei hypothermischen und hyperthermischen Tieren mögen die ihnen zugrundeliegenden Mechanismen zum Teil verschieden sein.

Novocain wirkt antagonistisch gegen die steigernde Wirkung des α -Dinitrophenols auf die Körpertemperatur, wenn die Umgebungstemperatur unter 25° liegt. Auch dieser Antagonismus wird von der Umgebungstemperatur stark beeinflusst.

K. H. GINZEL, H. KLUPP, G. WERNER (Wien): Eine neue Methode zur Charakterisierung neuromuskulär lähmender Substanzen.

Auf Grund von elektrophysiologischen Untersuchungen können neuromuskulär lähmende Substanzen im wesentlichen in zwei Gruppen eingeteilt werden: sie wirken entweder in ähnlicher Weise wie d-Tubocurarin oder wie Decamethonium. Der grundsätzliche Unterschied in der Wirkungsweise besteht darin, daß die C 10artigen Substanzen die Nervenendplatte und die Muskelfaser depolarisieren, während die curareartigen Stoffe die Depolarisation an beiden Stellen verhindern. Die im folgenden beschriebene Methode ermöglicht eine Unterscheidung der beiden Wirkungsgruppen auch auf pharmakologischem Wege. Sie

beruht auf Beobachtungen von LANGLEY¹ bzw. von BOVET u. Mitarb.² sowie von BUTTLE und ZAIMIS³, wonach gewisse am Säugetier muskel-lähmende Substanzen am Vogelmuskel eine Kontraktur auslösen.

Wir verwenden für diese Versuche frisch gefangene Tauben von etwa 300 g Gewicht. Die Tiere werden in leichter Äthernarkose decerebriert. Zur künstlichen Beatmung wird eine Kanüle in die Trachea eingebunden und durch diese aus dem Auslaßventil einer STARLINGSchen Atempumpe rhythmisch Luft eingeblasen. Durch die beiderseits eröffneten Humerusknochen kann die eingeblasene Luft über die mit Lunge und Knochen kommunizierenden Luftsäcke abströmen. Der Musk. Gastrocnemius wird alternierend direkt und indirekt gereizt und seine Spannung semiisometrisch registriert. Als Stromquelle dient ein Multivibratorgerät, das in weitem Bereich unabhängig vom Außenwiderstand Ströme konstanter Stromstärke liefert. Die Reizung erfolgt mit übermaximalen Stromstößen von etwa 70 msec Dauer. Die Versuchslösungen werden durch eine in die Flügelvene eingebundene Kanüle injiziert.

d-Tubocurarin bewirkt in dieser Versuchsanordnung eine Lähmung der indirekten Erregbarkeit: die Kontraktionshöhe bei direkter Reizung des Muskels bleibt unverändert. C 10 und die ihm wirkungsmäßig nahestehenden Verbindungen bewirken dagegen eine Verkürzung des Muskels; wenn die Kontraktur nicht maximal ist, setzen sich sowohl die durch direkte als auch die durch indirekte Reizung bewirkten Zuckungen der Kontraktur derart auf, daß der obere Kontur des Kurvenzuges beibehalten wird. Die curareartigen Substanzen zeigen einen kompetitiven Antagonismus gegenüber der Wirkung der kontrakturauslösenden Stoffe.

Literatur.

¹ LANGLEY, J. N.: J. of Physiol. **33**, 374 (1905). — ² BOVET, D., F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO and M. MAROTTA: Rendic. Ist. Super. di Sanita **12**, 106 (1949). — ³ BUTTLE, G. A. H. and E. J. ZAIMIS: J. Pharm. Pharmacol. **1**, 991 (1949).

Diskussion. MERCKER: Sind die beobachteten antagonistischen Wirkungen an der Endplattenregion oder der eigentlichen Muskelfaser zu lokalisieren?

FLECKENSTEIN: Daß Dekamethoniumjodid (C 10) tatsächlich ein depolarisierendes „Katelektrotonicum“ ist, geht auch daraus hervor, daß durch anodische Repolarisation sowohl der Kontrakteffekt am M. rectus des Frosches (eigene Befunde) als auch der neuromuskuläre Block (vgl. W. D. PATON: Abstracts 18. Internat. Physiol. Congress Kopenhagen 1950) ausgelöscht werden kann.

Schlußwort. KLUPP: An dem hier gezeigten Präparat läßt sich nicht entscheiden, ob der Antagonismus von Curare gegenüber kontrakturauslösenden Substanzen an die Muskelfaser oder an die Endplatte gebunden ist. Aus Versuchen an Katzen ist aber zu schließen, daß die antagonistische Wirkung an der Endplatte und auch an der Muskelfaser stattfindet.

G. MALORNY (Kiel): Änderungen der neuromuskulären Erregbarkeit nach curareartigen Stoffen. Fragen der Ausscheidung und Aufhebbarkeit der Wirkung.

Die Prüfungen der Erregbarkeitsänderungen wurden unter Mitarbeit von F. K. OHNESORGE am peripheren Stumpf des N. tibialis bei dekapitierten Katzen vorgenommen; im Vergleich hierzu wurde in vielen Fällen auch die Änderung der direkten Erregbarkeit verfolgt. Mit Hilfe des Megatestes ließen sich gut reproduzierbare Reizzeit-Stromstärkekurven gewinnen, die im doppelt logarithmischen Maßstab wiedergegeben wurden. Nerv und Muskel wurden mit klar definierten rechteckigen Stromstößen, die hinsichtlich Stromstärke, Periodenfolge und Impulsdauer gut regelbar waren, gereizt; die Minimalzuckungen wurden registriert.

Nach d-Tubocurarin — als Präparat diente Curarin-ASTA — sowie nach Magnesiumchlorid und Dekamethoniumjodid (C 10) kam es zu Verschiebungen der Reizzeitkurven. Abgesehen von den Versuchen mit Mg-Salzen wurden im allgemeinen sowohl nach indirekter als auch nach direkter Reizung Zunahmen der Chronaxiewerte beobachtet. Zur Aufrechterhaltung des Lähmungszustandes über längere Zeit war die Vornahme einer Dauerinfusion erforderlich. An Hand der Reizzeitkurven ließen sich die hierfür benötigten Dosen gut bestimmen. Für d-Tubocurarin lagen sie in der Größenordnung, wie H. H. SCHNEIDER 1950 sie angab.

Die Aufhebbarkeit der Lähmung durch geeignete Antidote ließ sich am Erfolgsorgan durch Prüfung der indirekten und direkten Erregbarkeit gut verfolgen. Für die Aufhebung einer nicht zu starken Curarinelähmung eigneten sich geringe CaCl_2 -Dosen (z. B. 0,09 mMol Ca^{++} pro Kilogramm intravenös). Bei der Urethan-Katze kehrte u. a. die durch Curarin verlorengegangene Spontanatmung nach Ca^{++} -Gabe wieder. Prostigmin war dem Calcium oft überlegen. Bei Atropinisierung, die zur Erzielung des gleichen Lähmungseffektes höhere Curarindosen erforderlich machte, verlor hingegen das Antidot Prostigmin an Wirkung, während Calcium seine gute decuraresierende Wirkung beibehielt. Vielleicht könnten bei Prostigminversagern in der chirurgischen Praxis geringe Ca^{++} -Gaben die Curarellähmung günstig beeinflussen. In unseren Versuchen schützt Ca^{++} -Vorbehandlung mittels Dauerinfusion die Tiere vor dem Eintritt der Curarevergiftung. — Die periphere Magnesiumlähmung ließ sich durch Prostigmin bessern; Calcium erwies sich hier aber als das wirksamere Antidot. — Bei der Dekamethonium-Vergiftung war Prostigmin auch in unseren Versuchen wirkungslos, Ca^{++} hingegen schwach wirksam (Besserung der muskulären Erregbarkeit). Überraschenderweise wirkte Ergotamin auf den Lähmungszustand oft deutlich abschwächend. Auch die C 10-Lähmung des nicht narkotisierten

Kaninchens ließ sich durch Ergotamin antagonistisch beeinflussen. Pentamethonium und Hexamethonium waren hingegen die sichersten Antagonisten des Dekamethoniums.

Schlußwort zu SCHRIEVER: In der Wahl von „Summations“-kurven sehen wir keinen Nachteil, da es uns um die Aufhebbarkeit der Curarewirkung ging und wir auf konstante Versuchsbedingungen bedacht sein mußten (Curarewirkung als Test bei 50 Hz). Studien über die Summationswirkung wurden durch Variation von Reizintervall und Reizzahl auch durchgeführt, aber in anderem Zusammenhang. Die doppelt logarithmische Darstellung der Reizstärke-Reizdauerkurven läßt die Feinheiten der Erregbarkeitsänderung gerade im Bereich der kürzesten Reizzeiten besser erkennen. Zu BRÜCKE: Daß durch Curare auch das Erfolgsorgan geschädigt wird, sahen wir daraus, daß auch nach dem Antidot die Erregbarkeit fast nie den Norwalwert ganz erreichte und auch Reste der größeren Ermüdbarkeit blieben. Das Bestehen eines Heterochronismus ist wegen des unterschiedlichen Verhaltens der Chronaxie bei indirekter und direkter Reizung nicht unwahrscheinlich.

H. MERCKER und W. D. ERDMANN (Göttingen): Zur Kreislaufwirkung des d-Tubocurarins.

Im Tierversuch (Hunde in Morphin-Pernocton-Urethan und Katzen in Pernocton-Narkose) treten nach d-Tubocurarin (0,2—0,4 mg/kg) Blutdrucksenkungen auf, die durch Prostigmin weitgehend aufgehoben werden können. Die Durchblutungsmessung der V. femoralis mit der Thermoströmuhr zeigt während der Prostigminwirkung nach d-Tubocurarin im allgemeinen eine Minderung der Durchblutung (in bezug auf die Blutdruckwerte), was für eine periphere Vasokonstriktion spricht. Prostigmindauerinfusion (7,5—10 γ /kg/min) schwächt die Blutdrucksenkung durch d-Tubocurarin ab oder verhindert sie ganz. Bei höheren Prostigmindosen kann sogar eine Umkehr der Blutdrucksenkung nach d-Tubocurarin auftreten. Die Blutdrucksenkung nach Histamin wird durch eine Prostigmindauerinfusion nicht abgeschwächt. Die Befunde sprechen gegen die übliche Erklärung der Blutdrucksenkung nach d-Tubocurarin durch Histaminfreisetzung. (ALAM, ANREP, BARSOUM, TALAAT und WIENINGER; REID.) Als Ursache der Blutdrucksenkung nach d-Tubocurarin diskutieren GUYTON und REEDER die Möglichkeit eines Einflusses auf den Muskeltonus mit Rückwirkung auf den Kreislauf. Dieses ist unwahrscheinlich, da beim narkotisierten Versuchstier d-Tubocurarin nicht zu einer Erniedrigung der Muskelspannung führt und außerdem mehrere Substanzen mit Curarewirkung (Calebassen-Präparate und Flaxedil) keine wesentliche Blutdrucksenkung bewirken. Gegen eine Rolle der sympathischen Ganglien (Blockung durch d-Tubocurarin, Aufhebung des Blocks durch Prostigmin) sprechen vorerst die Angaben von GUYTON und REEDER, wonach die sympathischen Ganglien erst bei höheren Dosen von d-Tubocurarin geblockt werden und

die Befunde von CHOU und DE ELIO, nach denen Prostigmin (im Gegensatz zum Eserin) keine antagonistische Wirkung zum d-Tubocurarin am durchströmten Ganglion hat. Die bisherigen experimentellen Befunde sind für eine Erklärung der Kreislaufwirkung des d-Tubocurarins und die antagonistische Wirkung des Prostigmins auf die Blutdrucksenkung nach d-Tubocurarin nicht ausreichend. Ein Angriff an den sympathischen Ganglien ist jedoch wahrscheinlich an der blutdrucksenkenden Wirkung des d-Tubocurarins beteiligt.

Literatur.

ALAM, M., G. V. ANREP, G. S. BARSOUM, M. TALAAT and E. WIENINGER: J. Physiol. **95**, 148 (1939). — REID, G.: Nature (Lond.) **165**, 320 (1950). — GUY-, TON, A. C., and R. C. REEDER: J. of Pharmacol. **98**, 188 (1950). — CHOU, T. C. and F. J. DE ELIO: Brit. J. Pharmacol. **3**, 113 (1948).

Diskussion. SCHNEIDER (Göttingen): Hinweis auf Übereinstimmung mit eigenen früheren Arbeiten. Allerdings konnte eine langsamere, mit zunehmenden Dosen stufenweise erfolgende Herabsetzung der Erregbarkeit bei Curarin damals nicht beobachtet werden. Unterschied in der Methode?

KÖRNER (Freiburg i. Br.): Unter Evipan, Pentotal und N₂O-Narkose beim Menschen sieht man gelegentlich einen Blutdruckabfall von 1—2 min. Der Blutdruck kehrt dann zum Ausgangswert zurück.

SCHRIEVER: kritisiert die Methodik.

Schlußwort. MERCKER: Die Art der Narkose ist sehr wahrscheinlich vom Einfluß auf die Kreislaufwirkungen des d-Tubocurarins. Eine eingehendere Untersuchung dieser Frage erscheint jedoch erforderlich. Für die praktische Anwendung des d-Tubocurarins in der Narkosetechnik ist die nähere Kenntnis dieser Zusammenhänge von Bedeutung. Auch die Untersuchungen von v. BRÜCKE, MACHO und WERNER, nach denen Barbitursäurederivate die ganglionäre Übertragung blockieren, lassen eine solche kombinierte Wirkung wahrscheinlich erscheinen.

O. SCHMID (Hamburg): Technik und erste Ergebnisse pharmakologischer Untersuchungen am direkt und indirekt gereizten Ratten-Zwerchfell.

Bei der Untersuchung von Polyäthylenoxyd-Verbindungen mit lokal-anästhetischer Wirkung am Rattenzwerchfell hat DASS die von E. BÜLBRING verwendete Elektrode in ein pfeifenartiges Palapon-Formstück eingebaut, so daß eine Trennung der Wirkung auf Nerv und Muskel möglich wurde. Um festgestellte Nebenwirkung bei der Verwendung von grenzflächen-aktiven Kunststoffen auszuschalten, wurde bei einer Neukonstruktion nur mehr Glas und Platin verwandt. Der Phrenicus wird in einer Rinne über Platindrähte gelegt und durch einen Glasstab festgehalten. Das Zwerchfellpräparat wird über 2 Platinspitzen geschoben, die in einen geeignet geformten Glasstab eingeschmolzen sind, und zur Zuleitung von Rechteck-Impulsen aus dem Generator dienen. Ein Schalter ermöglicht die Umschaltung von direkter auf indirekte Reizung.

Die Anwendung wurde an einer Curarekurve gezeigt. Ferner gelang es mit dieser Doppelelektrode nachzuweisen, daß es nur zu einer *scheinbaren Kontraktur* durch die Einwirkung von Alkylpolyäthylenoxyd-äthern kommt, da nach Umschaltung von indirekter auf direkte Reizung Muskelkontraktionen auslösbar sind.

R. TAUGNER (Heidelberg): Versuche am innervierten Zwerchfellstreifen der Ratte.

Eine 1928 von THOMAS und FRANKE angegebene, später von LEHMAN modifizierte Methode sollte die Untersuchung pharmakologischer Reaktionen des Atmungszentrums unabhängig von einer gleichzeitigen Beeinflussung der Atmungsmuskulatur erlauben. Das Prinzip bestand in der Verwendung eines vom Phrenicus innervierten, sonst aber vollständig isolierten Zwerchfellstreifens von Hunden bzw. Katzen, welcher durch seine Kontraktionen die Stärke der inspiratorischen Impulse wiedergab. Zwei prinzipielle Nachteile dieser geistreichen Methode 1. die Verwendung von großen Tieren, deren Zwerchfelle nach der Abtrennung vom Kreislauf nur kurze Zeit überleben, 2. die Präparation vom Brustraum aus mit der Notwendigkeit andauernder künstlicher Beatmung, konnten von uns durch die Verwendung von Ratten und durch die Präparation vom Bauchraum aus, mit anschließender Zwerchfellnaht, beseitigt werden. Um eine vollständige Isolierung des innervierten Zwerchfellstreifens zu sichern, wurde dieser in einem eigens konstruierten, becherförmigen Gefäß innerhalb des Bauchraums befestigt. Dieses Gefäß wurde mit unserer modifizierten Tyrodelösung gefüllt und ausreichend mit O_2 durchperlt.

Die Wirkung von d-Tubocurarin, einiger Curare-Ersatzpräparate sowie ganglionär lähmender Substanzen auf die Stärke der inspiratorischen Impulse wurde bei spontaner und künstlicher Atmung untersucht. Bei künstlicher Beatmung war die Ventilationsgröße so gewählt, daß vom Atmungszentrum her noch Impulse zum Zwerchfellstreifen ausgesandt wurden. Therapeutische Dosen von d-Tubocurarin bewirkten bei 20% unserer Versuchstiere eine geringe Verminderung der inspiratorischen Impulse. Myanesin und Diparcol verursachten eine Lähmung, Parpanit dagegen eine kurzdauernde Erregung des Atmungszentrums. Tetramethylammoniumchlorid führte nach einer kurzdauernden, heftigen Erregung des Atmungszentrums zur Verminderung der inspiratorischen Impulse. Während Tetraäthylammoniumchlorid die inspiratorischen Impulse bei künstlicher Beatmung nicht beeinflusste, führte es bei natürlicher Atmung über eine starke Erregung des Atmungszentrums zur Apnoe. Da dieser Effekt bei künstlicher Beatmung nicht auftrat, scheint es sich hier um eine Lähmung der Atmungsmuskulatur zu handeln, welche sekundär über die Asphyxie auf Atmungszentrum und Zwerchfellstreifen einwirkt. Die Lähmung der

Atmungsmuskulatur tritt bei Dosen von Tetraäthylammoniumchlorid auf, welche die Leistung der nach EICHHOLTZ und HOTOVY elektrisch gereizten Kaumuskulatur deutlich verbessern.

G. WERNER (Wien): Über den Antagonismus zwischen Physostigmin und einigen ganglionär lähmenden Stoffen.

Am isolierten Meerschweinchendarm in der Versuchsanordnung von TRENDLENBURG lähmt d-Tubocurarin (d-TC) reversibel den durch Erhöhung des Darminnendruckes auszulösenden peristaltischen Reflex¹. Wenn nun gleichzeitig mit einer als sicher lähmend befundenen Curaredosis auch Physostigmin zur Badeflüssigkeit zugesetzt wird, gelingt es bei geeigneter Wahl der Eserindosis, die Curarewirkung praktisch vollständig aufzuheben. Die curare-antagonistische Wirksamkeit von Eserin läßt sich demnach am peristaltischen Reflex des isolierten Meerschweinchendarmes ebenso nachweisen, wie für die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte und an sympathischen Ganglien.

In ähnlicher Weise wie d-TC lähmt auch Hexamethonium (C 6) den peristaltischen Reflex durch reversible Blockierung der intramuralen Ganglien². Diese ganglionär lähmende Wirkung des C 6 am Darm ist durch Eserin praktisch vollständig aufzuheben. Für den Nachweis des Antagonismus ist es gleichgültig, ob C 6 zuerst zugesetzt wird und erst nach Eintritt der Lähmung das Eserin zur Badeflüssigkeit hinzugefügt wird oder ob C 6 und Eserin gleichzeitig gegeben werden: im 1. Falle wird die schon eingetretene Lähmung aufgehoben, im 2. Falle kommt eine Lähmung des peristaltischen Reflexes überhaupt nicht zustande.

Für die peristaltiklähmende Wirkung des Tetraäthylammoniums kann der Eserinantagonismus in der gleichen Weise gezeigt werden.

Literatur.

¹ FELDBERG, W.: R. C. Y. Lin, Brit. J. Pharmacol. 4, 33 (1949). — ² FELDBERG, W.: Proc. 18. Int. Physiol. Congress 1950, p. 197.

W. SCHOETENSACK (Würzburg): Zentrale sympathicolytische Wirkungen als Grundlage einer Methode zum Vergleich narkotisch wirksamer Substanzen.

Der Elektrokrampf (EK) ruft neben dem motorischen Krampfanfall am nichtnarkotisierten Tier eine zentrale sympathicotrope Reaktion hervor, die sich bei Katze, Hund und Kaninchen in einer kurzdauernden Blutdruck- und nach Untersuchungen beim Kaninchen in einer über Stunden anhaltenden Blutzuckersteigerung äußert. Über die bereits geschilderte Feststellung hinaus, daß Barbiturate sowohl die pressorische als auch die hyperglykämische Wirkung des EK zu hemmen

vermögen, fanden wir, daß auch Narkotica aus anderen chemischen Gruppen (Äther, Chloralose, Urethan, Morphin und Polamidon) in gleicher Weise zentral sympathicolytisch wirksam sind.

Die allen geprüften Narkoticis gemeinsame Hemmung der pressorischen Wirkung des EK an der curaresierten Katze wurde als Grundlage einer Methode zum Vergleich narkotisch wirksamer Substanzen benutzt. Der EK behält seinen pressorischen Effekt an demselben Tier nahezu unverändert bei, wenn er in Abständen von 8—10 min 10mal verabfolgt wird. Setzt man die nach fraktionierter Verabreichung von Narkoticis noch erzielbare Blutdrucksteigerung zu der ursprünglich am lediglich curaresierten Tier gewonnenen in Beziehung, so ergibt sich bei graphischer Darstellung ein für jedes Narkoticum charakteristischer Kurvenverlauf. Dosen, die die ersten Anzeichen einer Allgemeinnarkose hervorzurufen beginnen, unterdrücken die pressorische Wirkung des EK schon weitgehend; kleinere, sonst narkotisch unterschwellige Dosen wirken schon deutlich.

Analeptica, die vornehmlich die vegetativen sympathischen Zentren erregen, vermögen die zentrale sympathicotrope Lähmung der Narkotica aufzuheben. So besteht bei Cardiazol ein ausgeprägter Antagonismus gegenüber Luminal. Coramin dagegen hebt, was zunächst auffallend erscheinen mag, die sympathicolytische Wirkung von Luminal nicht auf; diese Beobachtung steht aber in Einklang mit Befunden anderer Autoren über Luminal-Coramin-Effekte am Tier.

Der EK kann demnach nicht nur zu der schon üblichen pharmakologischen Testung antikonvulsiver Substanzen herangezogen werden, vielmehr ist er auch zur Differenzierung von Pharmaka mit zentraler Wirkung geeignet.

Diskussion. KONZETT: Welche Beweise bestehen für eine „zentrale“ sympathicolytische Wirkung? Im Falle von Polamidon und Luminal liegt eine ganglienblockierende Wirkung vor, die in Betracht gezogen werden könnte.

HAHN: Verschiedene Tatsachen sprechen dafür, daß die Wirkung der einzelnen Narcotica auf die vegetativen Zentren unterschiedlich ist und nicht mit der Stärke ihrer allgemeinnarkotischen Wirkung (meßbar etwa durch die Beeinflussung der Körperstell- und Labyrinthreflexe) parallel geht. Zur Messung der narkotischen Wirkung der Narcotica scheinbar ist die vom Vortragenden vorgeschlagene Methode also nicht geeignet. Nach eigenen Versuchen wird die blutdrucksteigernde Wirkung von Cardiazol (27 mg/kg subc.) durch Veronal schon in so kleinen Gaben wie 10 mg/kg subc. oft vollständig aufgehoben. Ähnlich empfindlich gegenüber Veronal ist die temperatursenkende Wirkung des Cardiazols. Dies deutet auf einen Zusammenhang von Blutzucker und Temperaturwirkung der Krampfgifte hin, der auch darin zum Ausdruck kommt, daß sich in eigenen Versuchen bei der Prüfung verschiedener Krampfgifte (Coramin, Cardiazol, Pikrotoxin, Pyramidon, Strychnin, Coffein) die Blutzuckerwirkung am stärksten bei den temperatursenkenden Giften erwies, und zwar in deutlicher Parallele zur Intensität der temperatursenkenden Wirkung.

F. KÖRNER (Freiburg): Vergleichende Untersuchungen an einigen zur intravenösen Narkose verwendeten kurz wirkenden Barbitursäurepräparaten.

Die intravenöse Narkose mit kurz wirkenden Barbitursäurepräparaten hat seit der Einführung des Evipans 1932 durch WEESE ständig an Bedeutung zugenommen und ist entsprechend ausgebaut worden. Ihre Gefahren sind aber trotzdem wesentlich größer als z. B. die einer gewöhnlichen Äthernarkose. Es sollen daher die für diese Narkoseart zur Zeit gebräuchlichen Narkosemittel, Evipan, Narconumal, Eunarcon und Pentothal vergleichend untersucht werden, um über ihre Vor- und Nachteile näheren Aufschluß zu bekommen. Bei den vorgetragenen Versuchen wurde das Verhalten von Ratten und Meerschweinchen gegenüber der chronischen Zufuhr einer narkotischen Dosis dieser Medikamente geprüft, da auf diese Weise am besten auch schon leichte Schädigungen, die diese Medikamente hervorrufen, deutlich nachweisbar werden. Begonnen wurde täglich mit einer zweimaligen Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal. Es trat schnell Gewöhnung ein, so daß die Dosis zur Erzielung einer narkotischen Wirkung erhöht werden mußte. Am 37. Tag betrugen dann die Injektionsmengen 3 mal 500 mg/kg Körpergewicht. Von den mit Evipan behandelten Tieren lebten am 27. Tag noch 90%. Erst am 37. Tag waren alle gestorben. Dagegen waren bereits am 15. Tag 95% aller mit Pentothal behandelten Tiere eingegangen. Die Sterblichkeit der mit Narconumal und Eunarcon behandelten Tiere lag zwischen den beiden Extremen. Bei den Versuchen unter denselben Bedingungen an Meerschweinchen zeigte sich ein ähnliches Bild. Durch Vorbehandlung mit dem Methionin-Cholinpräparat Hepsan gelang es, die Überlebenszeit der mit Pentothal behandelten Ratten statistisch signifikant zu verlängern. Bei mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Tieren war der Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Evipan und Pentothal noch bedeutend größer. Histologisch konnte bei den Lebern von Ratten, die 37 Tage lang Evipan bzw. 26 Tage lang Narconumal erhielten, keine stärkeren Veränderungen nachgewiesen werden. Bei Pentothal hingegen fanden sich schon nach zweimaliger Injektion einer narkotischen Dosis schwere Verfettungen der zentralen Partien der Leberläppchen. Auch bei Eunarcon waren nach 26 Tagen Behandlung Zellnekrosen und Verfettungen zu finden. Die durch Tetrachlorkohlenstoff gesetzten Leberschädigungen bildeten sich trotz Behandlung mit Evipan und Narconumal weitgehendst zurück, während sie unter der Behandlung von Eunarcon und Pentothal zunahmen.

Diskussion. ULLRICH: Wir konnten beim Hunde, dem wir einen Leberschaden experimentell gesetzt hatten, die überraschende Tatsache nachweisen, daß, im Gegensatz zu den Ergebnissen des Referenten, Eunarcon besser vertragen wurde als Evipan-Natrium. Trotzdem sind wir weit davon entfernt, das Eunarcon als bestes

Mittel zur Allgemeinnarkose beim Hunde anzusehen. Dem steht vor allem die fast stets auftretende postnarkotische Exzitation entgegen, die bei Verwendung von Pentothal-Natrium wie auch von Kemital nicht in Erscheinung tritt. Letzteres besitzt außerdem keine depressive Wirkung auf die Atmung.

KRAUSE: Bestätigung der Versuche des Vortragenden am Hund. In chronischen Versuchen an Hunden über 4 Wochen, in denen täglich 0,06 g/kg Evipan und 0,045 g/kg Eunarcon verabreicht wurde, wurde Evipan gut vertragen (3 Hunde), während Eunarcon (2 Hunde) im Verlauf der 3. Versuchswoche tödlich wirkte.

KEESER: Auch beim Menschen kann chronischer Gebrauch von Barbitursäurederivaten zu Leberschädigung führen.

JANSSEN berichtet über einen Todesfall nach 3monatlicher Aufnahme von Barbitursäuren ohne sonst nachweisbare Ursache.

Schlußwort. KÖRNER: 1. HEWER weist auf die Gefahr bei der Verwendung von Pentothal bei mit Sulfonamiden vorbehandelten Patienten hin.

2. In U.S.A. hat man bei der Herstellung injektionsfertiger Barbitursäurepräparate jetzt 50%iges Polyäthylenglycol verwendet und umgeht damit die Gefahr der Verwendung des Antipyrins, wie es im Eunarcon vorliegt.

LUDWIG SCHMIDT (Freiburg): Die Atmungswirkung des Papaverins und ihre Abhängigkeit von verschiedenen Narkosemitteln.

Hinsichtlich der Atmungswirkung des Papaverins weist die Literatur Widersprüche auf: MACHT beschrieb eine Vergrößerung des Atemvolumens durch Papaverin; STRAUB verneint jede Wirkung des Papaverins auf die Atmung; BARLOW schreibt dem Papaverin eine atemlähmende Wirkung zu.

Die Wirkung des Papaverins auf Atmungsstörungen verschiedenster Genese wurde in Zusammenarbeit mit ENDERS untersucht. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Bei Zuständen gestörter Atmung durch Morphin sowie durch die Kombination von Morphin mit Chloralose, Numal, Paraldehyd und Urethan wirkt Papaverin in Dosen von 6 mg/kg stark atmungsanregend.

2. Bei Hunden und Katzen in Äthernarkose zeigt Papaverin nur gering atmungsanregende Wirkung.

3. Atemstillstand durch Überdosierung von Barbitursäurederivaten kann durch Papaverin nicht behoben werden.

4. Nach Trichloräthylennarkose wirken Dosen von 6 mg Papaverin pro Kilogramm atemlähmend, also dieselben Dosen, die in anderen Versuchen deutliche Atmungsanregung zur Folge hatten.

Die Ursache, daß die atmungsanregende Wirkung des Papaverins bisher keine therapeutische Verwertung gefunden hat, ist in der dem Papaverin zu Unrecht nachgesagten großen Toxizität zu suchen. Erst kürzlich beschrieb BROCK das Papaverin als „recht toxisch“ im Vergleich zum Avacan. Wie aber die Bestimmung der DL_{50} des Papaverins beweist, liegen die Toxizitätswerte für Papaverin und Avacan in der gleichen Größenordnung. Auch die Angaben ausländischer Lehrbücher (Einzel-

dosis für Papaverin 100 mg) sowie die Angaben amerikanischer Autoren (Tagesmaximaldosis für Papaverin 800 mg) beweisen, daß die Toxizität des Papaverins erheblich überschätzt wurde.

Es ist vorstellbar, daß Papaverin bei der Behandlung der nächtlichen Atmungsstörungen Herzinsuffizienter und Kreislaufgestörter eine günstige Wirkung haben könnte. Die Prüfung dieser Frage muß klinischen Untersuchungen überlassen bleiben.

INGEBORG TELSCHOW (Göttingen): Die Wachstumsrate von Uterustransplantaten unter Einfluß von Oestrogen.

Die Existenz eines im Gewebe der Tiere liegenden Zeitfaktors für die Reaktion zwischen Follikelhormon und Vaginalepithel (KOLL und NOCKEN, 1939) führte zu der Frage:

1. ob und wie weit die Geschwindigkeit der durch die Follikelhormone ausgelösten Wachstumsvorgänge konzentrationsabhängig ist oder ob es nur des Anstoßes durch eine gerade überschwellige Follikelhormonkonzentration bedarf;

2. ob und wie weit das Ausmaß der Wachstumsvorgänge von der zugeführten Hormonkonzentration abhängig ist.

Die Versuche wurden an kastrierten Meerschweinchen durchgeführt. An Homoiotransplantaten kleiner Stücke von Uterusgewebe (Schleimhaut und Muskulatur) in die vordere Augenkammer wurde die Größenänderung unter subcutaner Dauerinfusion (über 10—15 Tage) von wäßrigen Oestronlösungen verschiedener Konzentrationen verfolgt. Zur Messung wurden die Transplantate bei Lupenvergrößerung mit dem ABBÉschen Zeichenapparat täglich gezeichnet, die Umrißzeichnungen planimetrisch gemessen und die so erhaltenen Werte als Funktion der Zeit graphisch dargestellt. Zusätzlich wurde an den Meerschweinchen der Eintritt des Oestrus (Öffnung der Vagina) beobachtet.

Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Dauerinfusion einer bestimmten Oestronkonzentration bewirkt eine erst stärkere, dann schwächere Größenzunahme des Transplantates; schließlich hört die Vergrößerung des Transplantates auf und die Hormoninfusion wirkt nur noch größenerhaltend.

2. Die Geschwindigkeit der Größenzunahme sowie die erreichte Transplantatgröße sind dosisabhängig.

3. Die Zeit bis zum Eintritt des Oestrus (Öffnung der Vagina) ist nur in einem gewissen Dosenbereich dosisabhängig.

4. Bei Konzentrationen, die hinsichtlich der Oestrusauslösung überschwellig sind, wird 4—5 Tage nach Eintritt des Oestrus die der verabfolgten Hormonkonzentration entsprechende endgültige Größe des Transplantates in jedem Falle erreicht.

5. In Kontrollen ohne Oestronzufuhr zeigen die Transplantate eine geringe Größenabnahme.

Es besteht also eine Abhängigkeit der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Größenveränderung des Uterustransplantates von der einwirkenden Hormonkonzentration. Auffallend ist der von der Oestronkonzentration unabhängige Zeitabstand zwischen Auftreten des Oestrus und Aufhören der Größenzunahme des Uterusgewebes.

R. ENGELHORN (Freiburg): Über die tumorerzeugende Wirkung zweier Urethan-Abkömmlinge.

Nach Versuchen von NETTLESHIP, HENSHAW und anderen Untersuchern ruft bei den Mäuserassen C3H und A die Zufuhr von Urethan eine Steigerung des Lungen-Tumorbefalles von 5% auf über 50% hervor.

In eigenen Versuchen an normalen männlichen Ratten mit einem Ausgangsgewicht von 100 g wurde Phenyl-carbaminsäure-isopropylester (P-c-i) mit Äthylurethan verglichen. (Die wachstumshemmende Wirkung des (P-c-i) auf Pflanzen wurde schon von TEMPLEMAN und SEXTON beschrieben.)

In 3 Gruppen zu je 9 Tieren wurden pro Tag und Tier dem Futter beigegeben:

1. Gruppe: P-c-i, 15 mg Pulver.
 2. Gruppe: P-c-i, 10 mg als 3% ige ölige Lösung.
 3. Gruppe: Äthylurethan, 10 mg als 3% ige ölige Lösung.
- Als 4. Gruppe 12 Kontrolltiere.

Die Dauer der Fütterung betrug 5, 7 und 18 Monate. Nach Beendigung der Verfütterung wurden die Tiere getötet und die Lungen histologisch untersucht. 3 Tiere der 1. Gruppe wurden nach einer Fütterungsdauer von 9 Monaten weitere 9 Monate beobachtet (Gruppe 1a).

Die histologische Untersuchung der Lungen ergab:

Nach 5 Monaten bei Gruppe 1—3: An einzelnen Stellen des Lungengewebes scharf abgegrenzte Herde frischer Pneumonien, leichte Bronchitiden und Peribronchitiden.

Nach 7 Monaten bei Gruppe 1—3: Ältere und frische ebenfalls scharf abgegrenzte pneumonische Herde, sowie ausgedehnte Peribronchitiden mit zahlreichen Rundzellen. Außerdem sind die peribronchialen Lymphknoten stark vergrößert. An mehreren Stellen findet man außer den entzündlichen Veränderungen sackartige Erweiterungen der Bronchen.

Nach 18 Monaten bei Gruppe 1—3: Ältere und frische, zum Teil carnifizierende Bronchopneumonien und Peribronchitiden an allen Bronchen sowie ausgedehnte Bronchiektasen.

Während sich bei den Kontrolltieren der Gruppe 4 nur vereinzelte bronchitische Reizungen fanden, zeigten die Tiere der Gruppe 1a dieselben Befunde wie diejenigen nach 18monatiger Verfütterung von P-c-i. Bilder echter Adenome, wie sie von den oben genannten Untersuchern in den Lungen beschrieben worden waren, fanden sich an keiner Stelle.

Die hier beschriebenen Veränderungen der Lungen fanden sich sowohl nach Verfütterung von P-c-i wie von Äthyl-Urethan.

W. SCHMID (Tübingen): Ein Beitrag zur Beziehung von Zellstoffwechsel und Zellvermehrung.

Bei Versuchen an Hefepplattenkulturen über die Entstehung des sogenannten Randwulstes, d. h. der Bildung größerer Kolonien am Rande zellfreier Zonen erwies sich die Abdiffusion von Stoffwechselprodukten von untergeordneter, die Zufuhr von Nährstoffen, vor allem von biosartigen Faktoren, von entscheidender Bedeutung.

Im natürlichen Gäransatz (Bäcker- und Bierhefe) wird die Gärung durch das Stoffwechselprodukt Alkohol fortschreitend gehemmt und sistiert ab 10—12% Alkohol; die Zellvermehrung wird schon bei Erreichung von 2—4% Alkohol stillgestellt. Wie die Untersuchung der stillgestellten Hefe ergab, ist jedoch nicht die Alkoholkonzentration, sondern der eingetretene Sauerstoffmangel für das Aufhören der Vermehrung entscheidend verantwortlich. Luftzufuhr führt daher auch zu weiterer Vermehrung, die erst aufhört, wenn bei 10—12% Alkohol Atmung und Gärung ebenfalls sistieren. Die Zellvermehrung wurde dabei durch Auszählen mit der Zählkammer bestimmt.

Bei ausreichender Sauerstoffzufuhr fällt bei Einwirkung von Alkohol, Urethan, hypertonischer Kochsalzlösung, Senfö, Blausäure die atmungshemmende und vermehrungshemmende Giftkonzentration zusammen, und zwar unabhängig von der sehr unterschiedlich beeinflussten Gärung.

Die bei Stickstoffdurchleitung anfänglich noch vorhandene Restvermehrung beruht auf letzten Sauerstoffresten. Bei gesicherter Sauerstofffreiheit hört jede Vermehrung auf.

Der Vermehrungsstillstand durch Cyanid wird durch Wasserstoffakzeptoren (Methylenblau, Triphenyltetrazoliumchlorid) trotz ungehemmter Dehydrierung nicht aufgehoben.

An giftfreien Ansätzen nimmt selbst in reiner Sauerstoffatmosphäre mit steigender Zellzahl das Verhältnis von Gärung zu Atmung rasch zugunsten der Gärung, also entsprechend der PASTEUR-MEYERHOFSchen

Reaktion, zu. Zum Beispiel beträgt bei 0,5% Hefe $\text{CO}_2/\text{O}_2 = 0,8/1,0$, bei 8% Hefe $\text{CO}_2/\text{O}_2 = 2,5/1,0$. Hand in Hand damit nimmt die Zellvermehrung ab.

Selbst die Hefe ist somit in bezug auf die Zellvermehrung ein obligat aerober Organismus.

R. VORMANN und W. RUMMEL (Düsseldorf): Spezifisch-dynamische Wirkung in vitro?

Die Wirksamkeit des oxydationskatalytischen Effektes oder — wie man mit EDELBACHER auch sagen kann — der spez.-dyn. Wirkung der Aminosäuren entgegen der Atmungshemmung durch gewisse Pharmaka führte zu Versuchen (unter Mitarb. von Herrn HEINRICHs), in deren Verlauf das verwandte d-Histidin manchmal die Atmung nicht nur nicht steigerte, sondern merkwürdigerweise hemmte (Leberhomogenat nach EDELBACHER und WISS). Diese Hemmung ist jedoch keine übliche im katabolischen Sinne, sie trägt insofern ein positives Vorzeichen, als trotz der Oxydationshemmung vermehrt organisches Phosphat synthetisiert wird. Der anabolische Charakter kommt besonders deutlich dort zum Durchbruch, wo Histidin auf die durch Urethan gehemmte Atmung trifft. Die Wirkung eines Histidinzusatzes, der im Vergleich zur Kontrolle Oxydationshemmung herbeiführte, kehrte sich im selben Versuch ins Gegenteil um und reaktivierte die durch Urethan auf 55% unter die Norm reduzierte Atmung bis auf nur 17%. Auch die Phosphat-synthese nähert sich wieder der Norm. Bei Oxydationshemmungen gleichen Ausmaßes, aber verschiedener Herkunft, zeigt sich, daß eine Urethanhemmung (0,39 m) durch Histidin gut reaktiviert wird, während eine gleich starke Oxydationshemmung infolge geringen Sauerstoffdruckes (10% O_2) unbeeinflusst bleibt. Der anabolische Charakter der Histidinwirkung kommt aber selbst dann zum Vorschein, wenn der oxydationssteigernde Effekt des Histidins durch Verminderung des O_2 -Druckes verhindert wird, und zwar am Schwund anorganischen Phosphors. Ein quantitativ gleicher Sauerstoffverbrauch kann also auf einem qualitativ grundverschiedenen Stoffwechselgeschehen beruhen. Die Atmungshemmung des Histidins ist konzentrationsabhängig (m/100 stärker hemmend als m/1000). Nach einer Zusammenstellung von 12 Versuchen scheint der Histidineffekt von der Höhe der Grundatmung abzuhängen. Bei niedriger Grundatmung (100—200 mm³ O_2 in 60 min)-Steigerung (bis 200%) und bei hoher Grundatmung (300—400 mm³ O_2)-Hemmung (bis 30%). Die hier in vitro gefaßte oxydationshemmende Wirkung des Histidins kann wohl als äquivalent zu der von GREMELS am Tier beobachteten negativ spez.-dyn. Wirkung aufgefaßt werden. Man kann hierin eine zweckmäßige Regulierung des Stoffwechsels sehen. Bei übermäßiger

Oxydation wird auf einen Sparstoffwechsel umgestellt, bei dem nicht nur der Sauerstoffverbrauch gedrosselt, sondern auch vermehrt organisches Phosphat aufgespeichert wird. Dabei handelt es sich geradezu um den Gegenpart zu jenem Entkoppelungsvorgang, wie er z. B. unter Dinitrophenol abläuft. — Die jeweilige Reaktion im Sinne einer positiv oder negativ spez.-dyn. Wirkung hängt offensichtlich unmittelbar von der Situation ab, in der Effektor und Zellstoffwechsel zusammentreffen. Völlig undurchsichtig bleibt der elementare Mechanismus, der es ermöglicht, daß ein und dieselbe Substanz auf den Sauerstoffverbrauch der Zelle einmal in der einen und ein anderes Mal in der entgegengesetzten Richtung wirkt.

Diskussion. P. HOLTZ fragt an, ob sich die Ergebnisse nicht am einfachsten im Sinne einer „competitive reaction“ zwischen d-Histidin und der im Leberhomogenat vorhanden d-Aminosäureoxydase erklären lassen.

Schlußwort. RUMMEL zu HOLTZ: d-Histidin soll nach EDELBACHER und WISS deshalb zweckmäßig sein, weil in der Leber keine d-Histidasewirkung in Frage kommt. Sie haben nachgewiesen, daß die oxydationssteigernde Effektorwirkung prinzipiell auch durch andere Aminosäuren darzustellen ist, die einer oxydativen Desaminierung unterliegen. Die Tatsache dieses oxydationskatalytischen Effektes bereitet dem Versuch, die oxydationshemmende Wirkung als competitiven Effekt aufzufassen, Schwierigkeiten.

F. HEIM (Marburg): Der Einfluß von Monosacchariden auf den Alkoholabbau und die Alkoholtoleranz.

Die Geschwindigkeit des Alkoholabbaus wird durch Laevulose- bzw. Dextrosegaben an mit Chloralose narkotisierten künstlich beatmeten bzw. spontan atmenden Katzen nicht nennenswert beeinflußt. Der Anteil der Alkoholverbrennung am oxydativen Gesamtumsatz betrug bei den künstlich beatmeten Tieren 60—70%, bei den spontan atmenden, die einen 3,2—3,7mal größeren Sauerstoffverbrauch hatten, 15,5%. Durch Vorbehandlung mit großen Laevulosegaben wurden bei den künstlich beatmeten Tieren die D.l.m. um 58%, die letale Blutalkoholkonzentration um 72%, den spontan atmenden Tieren die D.l.m. um 111% und die letale Blutalkoholkonzentration um 123% gesteigert. Da nach Versuchen in vitro hohe Alkoholkonzentrationen die Gewebsatmung, nicht dagegen die anaerobe Glykolyse hemmen, bei letzterer der Substratverbrauch aber etwa 10mal größer ist als bei der Verbrennung, so erleichtert die Vorbehandlung mit Laevulose wahrscheinlich die anaerobe Energiegewinnung.

2. *Diskussion.* HELMREICH (München): Angeregt durch klinische Untersuchungen von K. STUHLFAUTH, der durch Fructose eine beschleunigte Entgiftung bei Alkoholintoxikation erzielen konnte, haben wir die Verwertung der Fructose in Leber- und Gehirnschnitten untersucht und gefunden, daß im Vergleich zur

Verwertung gleicher Mengen Glucose der Gesamtgasumsatz unter Erhöhung der CO_2 -Produktion und Anstieg des RQ deutlich erhöht wird. Auch die BTS-Produktion ist bei Fructosezusatz deutlich höher als bei Glucose. Möglicherweise beruht die Wirkung der Fructose bei der Alkoholintoxikation ebenso wie bei Barbituratvergiftungen, Inhalationsnarkose usw. auf der Mehrproduktion von CO_2 und der Mehrproduktion von BTS. Hierfür sprechen auch neue amerikanische Arbeiten.

RUMMEL: Die Tatsache, daß Fructosegaben den Alkoholgehalt des Blutes nicht beeinflussen, d. h. also die Entgiftung nicht durch beschleunigten Abbau herbeiführen, ist wesentlich. Da weiterhin eine Kombination von Fructose mit Methionin besonders wirksam sein soll, kann man daran denken, daß die gefundene Abschwächung der Alkoholwirkung durch Fructose auf einer der — allgemein gesagt — narkotischen Stoffwechselhemmung entgegenwirkenden Stoffwechselsteigerung beruht. An Leberhomogenat (nach EDELBACHER) läßt sich z. B. eine Atmungshemmung durch Urethan mit Aminosäuren und Brenztraubensäure weitgehend reduzieren.

A. FLECKENSTEIN (Heidelberg): Zum Mechanismus der Schlangengiftwirkung.

Bienengift und Schlangengifte hemmen — zum Teil noch in millionenfacher Verdünnung — die Dehydrierungsprozesse in Froschmuskel-Präparaten, insbesondere die Dehydrierung der Citronensäure. Die dehydrasenhemmende Komponente wird ebenso wie die Giftwirkung am ganzen Tier durch spezifisch antitoxische Sera inaktiviert und zeigt praktisch die gleiche Hitzeresistenz wie das eigentlich toxische Prinzip. Andererseits können Bienengift und die stärker dehydrasenhemmenden Schlangengifte die Hitzekoagulation des Eidotters noch in 100000facher Verdünnung verhindern. Durch gleichzeitige Zugabe antitoxischer Sera sowie durch Phosphatase-Inhibitoren (NaF , Na-Oxalat , Na-Citrat , Phloridzin) läßt sich diese Giftwirkung auf den Eidotter aufheben; verspäteter Zusatz der Inhibitoren ist dagegen ohne Effekt. Unter Verwendung des Dehydrasentestes und des Dotterkoagulationstestes sowie bei Prüfung am Kaninchenauge wurde gefunden, daß Bienengift und Schlangengifte durch Zinksalze in reversibler Weise inaktiviert werden. Zink kommt in Schlangengiften — besonders Colubridengiften — in charakteristisch hoher Konzentration vor. Nach DELEZENNE wird im getrockneten Kobragift bis 0,56% Zink gefunden. Die physiologische Bedeutung dieses hohen Zinkgehaltes scheint durch unsere Ergebnisse geklärt zu sein: Zink ist ein natürlicher Hemmstoff, durch den sich die Schlange gegen ihr eigenes Giftsekret in der Drüse schützen kann.

Diskussion. HERKEN: Schlangengifte werden bekanntlich durch verschiedene Schwermetallsalze gefällt. Auf Grund neuer Untersuchungen amerikanischer Autoren besitzen gerade die Zinksalze besondere eiweißfällende Eigenschaften. Es ist daher möglich, daß es sich bei der beobachteten Entgiftung um einen unspezifischen Effekt handelt.

Unter den Substanzen, die hitzestabilisierende Wirkungen auf Eiweißkörper ausüben, sind höhermolekulare Fraktionen und vor allem Acetyltryptophan

besonders wirksam. Da die verschiedenen Eiweiße keineswegs gleichmäßig gegen Hitzeinwirkung stabilisiert werden, müssen diese Versuche mit einheitlichen Proteinen durchgeführt werden, um einwandfreie Versuchsbedingungen zu erhalten. Bei solchen Untersuchungen ergaben sich keine Anhaltspunkte, daß für die Hitzestabilisierung ein enzymatischer Vorgang verantwortlich ist. Der Eidotter ist ein viel zu unübersichtliches Versuchsobjekt, um die Frage entscheiden zu können, ob der von FLECKENSTEIN beobachtete Effekt tatsächlich durch Reaktionsänderung bestimmter Enzyme hervorgerufen wird.

G. W. JACOBI und G. MALORNY (Kiel): Die Beeinflußbarkeit des Ruhepotentials am Kaltblütermuskel durch depolarisierende Stoffe in Abhängigkeit von ihrer Konzentration.

Die Tatsache, daß die Purinkörper in Abhängigkeit von der Dosis einen zweifachen Wirkungsmodus auf die Adrenalinansprechbarkeit am Blutdruck — Sensibilisierung bei sehr kleinen und Desensibilisierung bei größeren Dosen — ausüben (MALORNY 1950), legt die Vermutung nahe, daß die tieferen Ursachen auf eine doppelte Eingriffsmöglichkeit in das Zellgeschehen zurückzuführen sind. Wir bringen nun Beweise dafür, daß die Purinkörper, aber auch andere depolarisierende Stoffe, das Ruhepotential des quergestreiften Froschmuskels gegensätzlich beeinflussen können, sowohl im Sinne einer Potentialverstärkung als auch einer Membrandepolarisation. — Für die Messungen der Membranpotentiale wird der Ultrajonograph nach WULF-KORDATZKY benutzt. Der Muskel taucht zur Hälfte in die zu untersuchende Lösung ein. Die Ableitung erfolgt mit Quecksilber-Kalomel-Pinselelektroden. Am Ende des Versuchs wird das Demarkationspotential bestimmt.

Beim Eintauchen der Muskeln in 4,12 millimolare Purinkörper-RINGER-Lösungen (z. B. also 0,08% Coffein) fallen sogenannte inverse Potentialbildungen auf, in den ersten Minuten Membranpositivierungen und danach zunehmende Depolarisation. Bei geringen Purinkonzentrationen sind die Positivierungserscheinungen vorherrschend, am deutlichsten beim Theophyllin. Hier wirkt eine 2 millimolare Lösung selbst nach 70 min nur noch positivierend. Solche inverse Potentialabläufe sind nicht allein für die Purinkörper charakteristisch, sondern sie sind in ähnlicher Weise auch für Chinin, Percain, Novocain und Ephedrin nachweisbar. Den Purinkörpern am ähnlichsten wirkt Chinin; in sehr niedriger Konz. wirkt es ebenfalls positivierend. Das chemisch ähnlich konfigurierte Percain ruft vergleichbare Effekte am Membranpotential hervor. Selbst Novocain zeigt zweiphasische Wirkungen (vgl. K. ZIPF 1930).

Überraschende Schutzwirkungen gegen die depolarisierende Wirkung einer 0,1% Coffeinelösung erzielt man durch das vorherige Einwirkenlassen sicher positivierender Lösungen von Novocain (1 : 500), Theophyllin (1 : 20000) und Chinin (1 : 100000). Badet man z. B. einen Muskel

30 min lang in 0,2% Novocain-RINGER-Lösung und überführt ihn dann in eine 0,1% Coffeinelösung so tritt im Gegensatz zum Kontrollmuskel die Depolarisation erst sehr viel später ein und erreicht nicht die Höhe der Kontrolle. Die vorherige Einwirkung von Chinin in obiger Konz. vermindert die depolarisierende Kraft des Coffeins z. B. um 30%. Die erzielten Schutzeffekte sind also nicht für die Lokalanästhetika spezifisch, sondern grundsätzlich kann jeder Stoff, der das Membranpotential positiviert, einen Schutz gegen Depolarisation ausüben. — Im Prinzip läßt sich auch die depolarisierende Wirkung des Veratrins durch die Vorbehandlung mit niedrigen Konz. der erwähnten Stoffe antagonistisch beeinflussen.

Diskussion. MALORNY: Ich weise abschließend darauf hin, daß ähnliche diphasische Wirkungen der Purinkörper sich auch im Wasser- und Mineralhaushalt des Hundes zeigen. Bei niedrigen Dosen (5 mg/kg), also in der Positivierungsphase, nimmt die Muskelfaser K auf, gibt Na ab und verliert an Wasser. In der Depolarisationsphase (bei Coffeingabe von etwa 100 mg/kg) wird der K-Gehalt der Faser signifikant vermindert gefunden, der Na- und Wassergehalt dagegen erhöht. Das Wasserbindungsvermögen des Muskeleiweißes geht dem der Serumeiweißkörper parallel und ist als Hauptkriterium der extrarenalen Purinkörperwirkung aufzufassen.

W. SCHMID, M. SIESS, M. BÜHLER (Tübingen): Chemische und histologische Untersuchungen am isoliert arbeitenden Meerschweinchenvorhof.

Am isolierten Vorhof des Meerschweinchens ist der Verlauf der Adrenalinwirkung praktisch ausschließlich durch die Oxydation des Adrenalins in der Außenlösung bestimmt. Demgemäß wirken Antioxydantien (Ascorbinsäure, Cystein, Thyroxin) verlängernd; in gleicher Weise wirksam fanden sich auch Adrenalin oxydationsprodukte, die zwischen dem Adrenochrom und den Melaninen stehen, weshalb bei Wiederholung von Adrenalingaben die Wirkungskurven verlängert werden.

Im Gegensatz zum Froschherz ist die Tätigkeit des Meerschweinchenvorhofs (auch noch bei 20° C) vom Sauerstoffgehalt und dem Zuckerspiegel der Außenlösung aufs stärkste abhängig. Die Zuckerbestimmung in der Außenlösung eines bei einem Zuckerspiegel von 30 mg% arbeitenden Vorhofs von 150—300 mg Gesamtgewicht ergab einen Verbrauch bis zu 0,5 mg/l Std. Die histologische Untersuchung zeigt, daß schon nach 1 Std das Glykogen der inneren Partien bis auf eine Randzone von etwa 250 μ Breite völlig verschwunden ist, die dann über 20 Std bei normaler Tätigkeit erhalten bleibt. Im Verlauf von 7—8 Std treten in der zentralen Zone degenerative Zellveränderungen auf.

Sauerstoffentzug führt fast schlagartig zum diastolischen Stillstand als Folge einer inotropen Insuffizienz, wogegen die Erregungsvorgänge als solche in sichtbaren Zuckungen von normalem Rhythmus weiter

gehen. Während des Stillstands findet kein nachweisbarer äußerer Zuckerverbrauch statt, wobei aber das Glykogen innerhalb von 2 Std verschwindet. Adrenalin, Calcium, Strophantin, elektrische Reizung vermögen den Stillstand nicht zu beheben. Die Erstickungslähmung ist noch nach 2—4 Std voll reversibel, wobei dann auch wieder Glykogen aufgebaut wird.

Langdauernder Mangel an Sauerstoff oder Glukose (unterhalb 0,02%) führt zu einer bald irreversibel werdenden Kontraktur. Dabei kommt es zum Schwinden des Glykogenmantels und zur Ausbreitung der zentralen Degenerationen. Gleichzeitiger Sauerstoff- und Zuckermangel beschleunigen Kontraktur, Glykogenschwund und Degeneration. In gleicher Weise wirkt Adrenalin bei Glukosemangel. Acetylcholin, Calciummangel, Säuerung des Milieus verhindern die Kontraktur unter Verlangsamung des Glykogenabbaus. Der Vorhof vermag außer Glukose keine andere Zuckerart, auch nicht Lävulose, zu verwerten.

Die Kontraktur steht offensichtlich in Beziehung zu den histologisch nachzuweisenden Degenerationen; selbst bei rascher Kontrakturnierung durch Strophantin oder Jodacetat ist Degeneration vorhanden, Glykogen aber noch reichlich nachweisbar. Der nähere Mechanismus dieser Vorgänge muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Diskussion. A. FLECKENSTEIN: Es wird auf die Arbeiten von J. L. WEBB (Brit. J. Pharmacol. 5, 87 [1950]) aufmerksam gemacht, der am isolierten Vorhof des Kaninchens den Effekt des Glukoseentzuges, des Adrenalinzusatzes sowie die Beeinflussung der Motorik durch zahlreiche Substrate und Stoffwechsel-Inhibitoren geprüft hat. Auch Strophantin und Acetylcholin wurden untersucht. Die Ergebnisse von WEBB stimmen mit den Ergebnissen der Vortragenden am Meerschweinchen-Vorhof weitgehend überein.

K. BRECHT (Tübingen): Acetylcholin- und Acetylcholin-*diffusion*.

Um etwas über das Schicksal des in den Muskel eindringenden Acetylcholins zu erfahren, wurde eine Reihe verschiedenartiger Diffusionsversuche an quergestreiften Muskeln des Kaltblüters unternommen. Es zeigte sich, daß der Wirkstoff nur langsam in den Muskel eindringt (mittlere Wanderungsgeschwindigkeit etwa 5—10 μ pro sec). Der Kurvenverlauf der Acetylcholin- und Acetylcholin-*diffusion*: relativ rascher Ausstieg zum Maximum der Verkürzung, konstante Beibehaltung dieser Verkürzung über längere Zeit bei den einen Muskeln, Rückgang der Verkürzung bei anderen Muskeln, läßt sich auf Grund der Diffusions- und Akkommodationsverhältnisse bei den verschiedenen Muskeln zwanglos erklären.

Diskussion. LÜLLMANN: Es wird angefragt: 1. ob bei Bestimmung der Diffusionskonstanten des Acetylcholins die Aktivität der Cholinesterase berücksichtigt wurde. 2. Ob bei Überführung des M. rectus vom toniert zum tetaniert reagierenden Muskel durch Entfernung der Rectusscheide die Tatsache Berücksichtigung fand, daß alle toniert reagierenden Fasern streng peripher gelagert sind.

Schlußwort. BRECHT: Zunächst sei nochmal mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß die von uns für den Muskel bestimmte Diffusionskonstante keine echte Konstante sein kann und daher auch als „scheinbare“ bezeichnet wurde. Denn sie hängt in sehr unübersichtlicher Weise von einer Reihe von Faktoren ab: Cholinesterasegehalt, Adsorptionsverhältnisse u. a. Aber all dies spielt für das hier aufgeworfene Problem keine Rolle. Es kommt allein darauf an, die Wanderungsgeschwindigkeit des Acetylcholins unter genau den gleichen Bedingungen zu ermitteln, wie sie beim Eintauchversuch des Ganzmuskels vorliegen. Es hätte daher auch keinen Sinn, den Muskel mit Prostigmin vorzubehandeln. Der Einwand, daß durch das Abziehen der Rectusscheiden auch gerade alle tonischen Fasern abgezogen würden und sich dadurch die Umwandlung des „tonischen“ Verhaltens des Muskels in ein mehr „phasisches“ erkläre, entbehrt jeder Grundlage, da man die Rectusscheiden sehr sauber und ohne Verletzung der Muskelfasern abpräparieren kann.

F. EICHHOLTZ (Heidelberg): Versuche über Blutersatzmittel.

Gemeinsam mit E. SCHMID wurden verschiedene Blutersatzmittel am protoplasmatischen Schock bei 75 Katzen miteinander verglichen. Der Schock wurde ausgelöst durch Abbinden der hinteren Extremitäten, Anwärmen dieser Glieder und Abnahme der Binden nach einigen Stunden. Die Behandlung der Tiere erfolgte nicht unmittelbar nach Abnahme der Binden sondern erst beim Einsetzen des eigentlichen Schockzustandes, nachgewiesen durch abrupte Blutdrucksenkung und Lähmung der Extremitätenmuskulatur. Unter diesen erschwerten Bedingungen gingen 15 Kontrollkatzen nach einem Intervall von etwa 1—5 Std zugrunde. Einige Tiere konnten gerettet werden durch Behandlung mit Tyrodelösung, sofern die doppelte der bei Periston- und Dextran-Infusion üblichen Flüssigkeitsmenge gegeben wurde. In der Wirksamkeit von Dextran und Periston war bei gleicher Dosierung kein Unterschied festzustellen. Versuche gemeinsam mit E. v. HAXTHAUSEN am Blutungsschock bei 75 Katzen ergaben annähernd den gleichen Befund, obwohl hier die Versuchsbedingungen aus bekannten Gründen stärker variieren. Auch in Versuchen am MASSETER-Präparat der Ratte nach EICHHOLTZ und HOTOVY war bei der Behandlung des Blutungsschocks kein Unterschied zwischen Dextran und Periston nachzuweisen. Entsprechend den Angaben von WEESE und HECHT führte eine auf Periston-Infusion folgende Infusion von TYRODELÖSUNG zu stärkerem Effekt. Das gleiche trifft in unsern Versuchen für Dextran zu.

Bei der näheren Analyse der Dextranwirkung ergab sich in Versuchen gemeinsam mit HILTRUD MÜLLER, daß Dextran zu einer starken Verminderung der Capillarbrüchigkeit bei Ratten führt. Der Effekt hält nach höherer Dosis bis zu 11 Std an. Infusionen von Kochsalzlösung bei Ratten mit starker Capillarbrüchigkeit führen zum Abströmen der Lösung in die Lungen mit entsprechender Zunahme des Lungengewichts. Behandelt man solche Tiere mit hoher Capillarbrüchigkeit mit Dextran,

so strömt in dieser Anordnung die infundierte Tyrodelösung nicht in die Lungen ab. Periston hat in dieser Hinsicht sehr viel schwächere Wirkungen; man muß ungefähr die vierfache Menge, verglichen mit Dextran-Lösung infundieren, um eine Verminderung der Capillarbrüchigkeit zu erhalten; diese setzt indessen erst nach mehreren Stunden ein, ist also wohl ein indirekter Effekt.

Mit den neuen innervierten Zwerchfellstreifen der Ratte nach EICHOLTZ und TAUGNER läßt sich die Reaktion des Atmungszentrums auf Blutentnahme verfolgen. Entnimmt man dem Tiere genügende Blutmengen, so versagt das Atmungszentrum, kenntlich an der mangelnden Reaktion auf Asphyxie. Infusion von Blut stellt die Reaktionsfähigkeit des Atmungszentrums sofort wieder her. In dieser Hinsicht sind sowohl Periston wie Dextran wirkungslos. Fügt man indessen der Periston-Lösung die abzentrifugierten roten Blutkörperchen zu, so wird das Atmungszentrum wieder reaktionsfähig. Mit Dextran und zugefügten roten Blutkörperchen läßt sich dieser Effekt nicht erzielen; jedoch handelt es sich hier um extreme Versuchsbedingungen.

Diskussion. KRONEBERG: Die größere Kollapsemphindlichkeit der Winterkaninchen beruht vielleicht auf einer im Winter erhöhten Schilddrüsentätigkeit. In eigenen Versuchen mit einem aus FLEXNERSchen Ruhrbacillen hergestellten Endotoxin, das sich in der pharmakologischen Analyse als typisches Kollapsgift erwies, zeigten Wintertiere im Gegensatz zu Sommertieren einen abgekürzten Spannungskollaps und einen schnelleren Übergang zum finalen paralytischen Kollaps. Ebenso verhielten sich auch mit Thyroxin vorbehandelte Kaninchen. Die Toxizität des Endotoxins und die Absterbegeschwindigkeit während einer Endotoxinvergiftung ist an hyperthyreoidisierten Mäusen um mehr als das Doppelte gesteigert.

SOEHRING: Frage nach der Infusionsgeschwindigkeit für Dextran; vom Periston wissen wir aus WEESES und aus eigenen Untersuchungen, daß unerwünschte Wirkungen auf die Kreislaufregulation bei hoher Infusionsgeschwindigkeit eintreten können, während die gleiche Dosis, langsam infundiert, Blutdruck und Durchblutung zur Norm zurückführt.

LINDNER: Am Durchströmungspräparat (Meerschweinchen, Frosch: Hintere Extremitäten zusammen und getrennt nebeneinander) werden fortlaufend arterieller Einfluß und venöser Ausfluß gemessen; ihre Differenz kann bei guter Präparation der aus dem Gefäßsystem ins Gewebe übergetretenen Transsudatmenge gleichgesetzt werden. Der Quotient aus venösem Ausfluß zu dieser Differenz dient zur Beurteilung des Penetrationsverhaltens einer Durchströmungsflüssigkeit. (Demonstration von Kurven).

H. WEESE: Voraussetzung für die Feststellung einer Capillarbrüchigkeit ist stets dieselbe Durchblutung des unter Vacuum gesetzten Fellbezirkes. Das Symptom ist zu komplex, um eindeutige Schlüsse zuzulassen.

WEESE sieht sich veranlaßt, zur Entstehungsgeschichte des Peristons kurz zu berichten: Am 3. I. 1940 war in der Militärärztlichen Akademie in Berlin die 1. Sitzung der „beratenden Fachärzte“. Es wurde offenkundig, daß mit biologischen Verfahren keinerlei Aussicht bestand, in Bälde ausreichende Mengen eines Blutflüssigkeitsersatzes zu beschaffen. Er erhielt die Genehmigung, diese Lücke im Arzneischatz erstmals vom pharmakologischen Standpunkt aus zu bearbeiten.

Der Weg war durch die Untersuchungen STARLINGS vorgezeichnet. Neu war lediglich seine Absicht, ein chemisch möglichst indifferentes, synthetisches Kolloid heranzuziehen. Nachdem er in Elberfeld keine geeigneten Kolloide fand, bemühte er sich in Höchst um Polyvinylalkohol, dann bei Kalle wegen der Tylosen. Anschließend trug er seine präzisierten Wünsche Prof. REPPE, dem Leiter des wissenschaftlichen Hauptlaboratoriums der BASF in Ludwigshafen, vor. REPPE stellte ihm verschiedene Kolloide in Aussicht, zunächst polycrylsaures Natrium und dann ein „Gleitmittel“. REPPEs Brief vom 17. 2. 40 schließt: „Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie uns seiner Zeit über die Eignung unserer Produkte für den von Ihnen gedachten Verwendungszweck unterrichten würden.“ Am 27. 2. 1940 übersandte REPPE Polyvinylpyrrolidon (PVP) und ein Kolloid mit der Bezeichnung AVM.

M. WIEDERSHEIM (Freiburg/Br.): Über pharmakologische Wirkung makromolekularer Substanzen in Abhängigkeit von Molekulargewicht und Konstitution.

Ausgehend von der Möglichkeit, Polysaccharide verschiedenen Molekulargewichtes und gegensätzlicher Polarität im Tierexperiment auf ihre biologische Wirkung zu untersuchen, prüften wir homöopolare Methylcellulosen unterschiedlichen Polymerisationsgrades sowie heteropolare Xylanschwefelsäureester. Die von Prof. HUSEMANN hergestellten polymerhomologen Polysaccharidderivate waren chemisch genau definiert. Die Einwirkung dieser Substanzen auf das weiße Blutbild, die Körpertemperatur, die Erythrocytensedimentation und die Ablagerung und Ausscheidung im Organismus bei Kaninchen zeigte, daß:

1. Homöopolare Methylcellulosen hohen und niederen Polymerisationsgrades eine Leukopenie mit durchschnittlichem Zellabfall von 3000 im Kubikmillimeter verursachen. Die Reaktion ist bei niederem Polymerisationsgrad rascher beendet.

2. Heteropolare Substanzen wie Xylanschwefelsäureester verursachen im Gegensatz zur homöopolaren Methylcellulose eine ausgesprochene Leukocytose mit einer Vermehrung der weißen Blutzellen über 20000 im Kubikmillimeter.

3. Homöopolare Methylcellulose erzeugt beim Kaninchen Fieber. Eine Abhängigkeit der Temperaturhöhe vom Polymerisationsgrad ist vorhanden. Im Dauerversuch findet keine Gewöhnung statt, die Temperaturdifferenz beträgt maximal 1,2—1,4°.

4. Der heteropolare Xylanschwefelsäureester erzeugt kein Fieber.

5. Hochpolymere Methylcellulose beschleunigt die Senkungsgeschwindigkeit von Erythrocyten. Niederpolymere Methylcellulose verhindert die Senkung.

6. Der heteropolare Xylanschwefelsäureester zeigt in bezug auf die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten keine Abhängigkeit vom Substitutionsgrad, der Polymerisationsgrad ist ohne Einfluß.

7. Der hochpolymere Xylanschweifelsäureester ist im Gegensatz zum niederpolymeren Xylanschweifelsäureester im Organismus in höherem Prozentsatz nachweisbar. Im Harn ist das umgekehrte Verhältnis festzustellen.

Diskussion. WEESE: Beim PVP keine Temperatursteigerung oder Leukocytenveränderung, aber Senkungsbeschleunigung um so intensiver je größer das Molekulargewicht.

Schlußwort. WIEDERSHEIM: Zur Bemerkung von WEESE, daß Polyvinylpyrrolidon keine Leukopenie oder Leukocytose verursacht: „Versuche mit Kollidon (Polyvinylpyrrolidon) haben auch bei unseren Versuchen weder Fieber noch Änderung des weißen Blutbildes ergeben.“

E. HEINRICH und J. WENDLER: Haemolyse und Polymerisation.

Manuskript nicht eingelaufen.

H. LANGECKER (Berlin): Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide bei der Ratte.

Mit der ACTH- und Cortisonforschung hat die Prüfung der 17-Ketosteroid-(KST)Ausscheidung im Harn neuerlich viel Beachtung gefunden. Bekanntlich gelten für den Menschen männliche Keimdrüse und Nebenniere als Quelle der Vorstufen für KST (SAYERS). Im Gegensatz zu einem umfangreichen Schrifttum über die Ausscheidung beim Menschen sind tierexperimentelle Arbeiten nicht zahlreich (MASON und ENGSTROM) und gerade der Tierversuch scheint geeignet, durch Ausschaltung bestimmter endocriner Drüsen die Quelle der Vorstufen zu untersuchen.

Es wurde die in der Hormonforschung so viel verwendete Ratte benutzt und an Tieren von 120—200 g beiderlei Geschlechts nach Ausschaltung von Keimdrüsen, Nebennieren und Hypophyse sowie nach kombinierten Eingriffen die KST-Ausscheidung geprüft. Die Bestimmung erfolgte in einem aliquoten Teil eines Tagesmischharns mit der ZIMMERMANNschen Methode in der Modifikation von HOLTENDORFF nach Abscheidung der KST mit GIRARD-T-Reagens. Bei der Harnsammlung wurde durch entsprechende Maßnahmen Verunreinigung mit Futter und Kot vermieden.

Die für normale Tiere gefundenen Werte (90—190 γ /Tag und kg) liegen an der untersten Grenze der einzigen diesbezüglichen Literaturangabe von DANFORD: 200—280 γ /kg.

Bei weiblichen Ratten liegen die Werte höher als bei männlichen. Auch in den Kurven von NEUKAMM, der die KST bei Ratten unter Methylcholanthren untersuchte, kann man diesen Unterschied erkennen. GLEEN und HEFTMANN fanden bei weiblichen Hunden höhere Werte als

bei männlichen. Ein Einfluß der Kastration ist in den ersten 6 Wochen nicht mit Regelmäßigkeit festzustellen. Auch die einzeitige Nebennierenexstirpation ist in den ersten 3 Wochen — der bei Ratten mit Rücksicht auf die Entwicklung akzessorischer Organe in Frage kommende Zeitraum — nur von geringem Einfluß. Hingegen führt Nebennierenexstirpation an Kastraten — analog wirkt Hypophysektomie — unmittelbar nach der Operation zu einer beachtlichen Herabsetzung der KST-Ausscheidung. Ex bleibt aber immer noch ein gutes Drittel bis die Hälfte der normalen KST-Ausscheidung bestehen.

Die Ausschaltung eines der Ursprungsorgane für die Vorstufen der KST ist in den untersuchten Zeiträumen nicht bemerkbar. Offenbar kreisen auch nach der Operation noch genügend lang die entsprechenden Verbindungen. Es reichen ja auch die im Körper zurückbleibenden Nebennierenrindensstoffe für eine Reihe von Tagen aus, um die Tiere gegen Kältebelastung zu schützen. Beim Kastraten bewirkt Nebennieren- und Hypophysenentfernung unmittelbar eine Herabsetzung der KST, was dafür spricht, daß Keimdrüsen und Nebenniere hinsichtlich des Abbaus von KST-Vorstufen voneinander abhängen.

Die Versuche besagen, daß im Stoffwechsel der Androgene bei der Ratte Unterschiede gegenüber dem Menschen vorliegen und man wird in diesem Gebiet des Steroidstoffwechsels Speziesunterschiede beachten müssen. In gleiche Richtung weist auch die Tatsache, daß bei normalen Ratten in der Ketonfraktion weder Dehydroandrosteron noch ev. hydrolytische Artefakte des Dehydroandrosterons mittels der nach MUNSON modifizierten PETTENKOFERSchen Reaktion nachgewiesen werden konnten, während beim Menschen normalerweise 10—60% der KST diese Farbreaktion geben. Ferner konnte unter ACTH-Belastung (2½ Wochen lang 10—100 γ je Ratte und Tag eines sehr reinen Präparates) keine Zunahme der KST festgestellt werden.

Auffallend ist der erhebliche Rest an KST bei nebennierenlosen Kastraten. DORFMANN fand bei Affen unter ähnlichen Versuchsbedingungen 30—45% KST. Zur Ausschaltung exogener Quellen wurde Nahrung und Kot in demselben Analysengang untersucht und dabei festgestellt, daß Farbwerte von der Größenordnung der Tagesausscheidung im Futter aufgenommen werden, von denen etwa $\frac{1}{3}$ im Kot erscheint. Man kann daher nicht ausschließen, daß ein Teil der in der Nahrung aufgenommenen Verbindungen die KST-Ausscheidung beeinflußt. Damit erfährt die Spezifität der KST wenigstens für die Ratte eine starke Einbuße.

Diskussion. K. OBERDISSE (Bochum-Langendreer): Die Bestimmung der Steroidausscheidungen im Urin bei organischen Prozessen in der Hypophyse und ihrer Umgebung hat nicht immer die zunächst gehegten Erwartungen erfüllt. Ich hatte die Möglichkeit, im letzten halben Jahre 63 derartige Kranke, die zum überwiegenden Teil aus dem Krankengut der TÖNNISSchen Abteilung stammen, zu untersuchen.

wobei die Steroidbestimmungen freundlicherweise von Herrn Dr. HJ. STAUDINGER in Mannheim durchgeführt wurden. Die ursprünglichen Vermutungen wurden voll- auf bestätigt bei allen Fällen, bei denen man eine inkretorische Überfunktion des Hypophysenvorderlappens annehmen muß und natürlich auch bei Fällen mit Hypercorticismus. So war bei 11 Patienten mit eosinophilen Adenomen des Vorderlappens die C-17-Ketosteroideausscheidung in 73% der Fälle erhöht, die der Corticoide in 75%. Bei 16 Fällen mit CUSHING-Syndrom fanden sich gleichfalls in 75% eine einwandfreie Erhöhung der C-17-Ketosteroide, während die Corticoidausscheidung in 93% aller Fälle erhöht war.

Derart einwandfreie Ergebnisse zeigten sich aber nicht bei destruierenden Prozessen des Hypophysenvorderlappens, bei denen man eine verminderte inkretorische Aktivität und demzufolge auch auf dem Umweg über die ACTH-Produktion eine Erniedrigung der Steroidausscheidung erwarten sollte. Bei 9 chromophoben Adenomen ergaben sich je in einem Drittel der Fälle erniedrigte, normale und erhöhte Ausscheidungen, etwa das gleiche ergab sich bei hypophysären Unterfunktionen anderer Genese. Nur bei den Kraniopharyngeomen, bei denen es zu einer Zerstörung der Hypophyse gekommen war, fand sich in über der Hälfte der Fälle (nämlich in 58%) eine Erniedrigung der C-17-Ketosteroideausscheidung, während Erhöhungen überhaupt nicht gefunden wurden. Bei sonstigen organischen suprasellären Prozessen (7 Fälle) fand sich kein eindeutiges Verhalten.

Die höchsten Ausscheidungen fanden wir bei Überfunktionszuständen der Nebennierenrinde, bei denen mitunter über 30 mg C-17-Ketosteroide und über 3300 γ Corticoide im Urin gefunden wurde. Ganz besonders auffällig trat dies bei Patienten mit Nebennierenrindenadenomen in Erscheinung, über die an anderer Stelle berichtet werden soll.

Das Verhalten der Steroidausscheidung bei den Fällen von hypophysärer Unterfunktion ist auffällig; entweder reicht in solchen Fällen die ACTH-Abgabe wider Erwarten doch noch aus, um die Rindenfunktion in genügendem Ausmaß zu stimulieren oder man müßte mit STAUDINGER annehmen, daß diese eigenartigen Erscheinungen auf einem geringeren Verbrauch in der Peripherie beruht, was durch die allgemeine Depression der Umsetzungen im Stoffwechsel bei solchen hypophysären Unterfunktionen vielleicht zu erklären wäre.

WEISSBECKER: Nach ACTH tritt nicht regelmäßig ein Anstieg der 17-Ketosteroideausscheidung entsprechend der vermehrten Corticoidausscheidung auf. Deshalb ist die Messung der 17-Ketosteroideausscheidung kein Maß für die ACTH-Wirkung. Die Divergenz zwischen 17-Ketosteroid und Corticoidausscheidung führt zur Annahme, daß in ACTH ein Faktor die Corticoidproduktion, ein anderer die 17-Ketosteroidproduktion stimuliert, eine Ansicht, die auch anderwärts diskutiert wird.

G. ZETLER (Kiel): Über den Hormongehalt von Hypophysenhinterlappen und vorderem Hypothalamus durstender Hunde.

Zusammen mit dem Anatomen HILD hatten wir gezeigt (1951), daß Adiuretin, Vasopressin und Oxytocin nicht nur im Hypophysenhinterlappen, sondern auch in denjenigen Gebieten des vorderen Hypothalamus vorkommen, die sich ebenso wie die Neurohypophyse elektiv mit der GOMORISCHEN Chromhämatoxylin-Phloxin-Methode histologisch darstellen lassen (BARGMANN: 1949), nämlich in den Nuclei supraoptici und paraventriculares sowie dem Tractus supraoptico-hypophyseus (erreichbar

im Tuber cinereum). Über die Wirkung des Durstes auf das Hypophysenhinterlappen-Zwischenhirnsystem ist bisher bekannt: Die Neurohypophyse verarmt an Hormonen (SIMON u. KARDOS: 1934; KUSCHINSKY u. LIEBERT: 1939; HICKEY, HARE u. HARE: 1941) sowie an GOMORI-positivem Neurosekret (HILD: 1951; ORTMANN: 1951); die Zwischenhirnkerne zeigen Strukturveränderungen (HILD; ORTMANN). — Wegen des bilateral symmetrischen Baues des Gehirnes war es uns möglich, bei jedem Versuchstier gleichzeitig histologisch und endokrinologisch zu untersuchen. Je 10 Schäferhunde dursteten 7 und 14 Tage lang. Die histologische Auswertung (Erfassung des Neurosekretgehaltes mittels Extinctionsmessung bei GOMORI-Färbung und monochromatischem Licht) ist noch im Gange; es sei jedoch erwähnt, daß außer neuartigen und außerordentlich tiefgreifenden grob-histologischen Veränderungen an den Ganglienzellen der Zwischenhirnkerne allgemein eine Abnahme des Neurosekretgehaltes bis auf Spuren der Norm beobachtet wurde. Die endokrinologischen Befunde zeigt Tab. 1. Aus unseren bisher vorliegenden

Tabelle 1. *Hormongehalt der untersuchten Hirnpartien in % der Norm. Jede Zahl ist der Mittelwert aus 10 Individuen.*

		Hypophysen- hinterlppn.	Tuber cinereum	Nucleus supraopticus	Nucleus para- ventricularis
Nach 7 Tagen Durst	Adiuretin	15	15	30	47
	Vasopress.	24	79	35	131
	Oxytocin	72	80	20	92
Nach 14 Tagen Durst	Adiuretin	7	6	18	22
	Vasopress.	14	16	16	18
	Oxytocin	43	23	19	29

den Befunden geht hervor: 1. Im Verlaufe des Durstes nimmt der Gehalt an histologisch darstellbarem Neurosekret nicht nur in der Neurohypophyse, sondern auch in den „GOMORI-positiven“ Zwischenhirnkerne ab. 2. In Übereinstimmung damit verarmen diese Gebiete auch an Adiuretin, Vasopressin und Oxytocin. 3. An Adiuretin und Vasopressin verarmt der Hypophysenhinterlappen weitaus schneller als die Zwischenhirnkerne, beim Oxytocin ist es umgekehrt. 4. Die Änderungen im Hormongehalt von Tuber cinereum und Nucleus paraventricularis nach 7 Tagen Durst deuten an, daß im Zwischenhirn Adiuretin und Vasopressin möglicherweise als zwei voneinander unabhängige Stoffe vorliegen; in diese Richtung deutet auch ein voneinander abweichendes Verhalten dieser beiden Komponenten bei der erneuten Anreicherung der untersuchten Hirnteile an Hormonen im Rahmen der Erholung nach 14tägigem Durst (übrigens weichen im menschlichen Hypothalamus die Mengen an Vasopressin und Adiuretin häufig außerordentlich voneinander ab — HILD und ZETLER, 1952 —, was gleichfalls den Gedanken an zwei verschiedene Stoffe nahelegt. 5. In der Erholung und erneuten

Anreicherung an Hormonen nach 14tägigem Durst eilt die Neurohypophyse dem Hypothalamus voraus, Oxytocin strebt in beiden Gebieten der Norm am schnellsten, Adiuretin am langsamsten zu.

H. KALLER (Göttingen): Methodische Untersuchungen zur Wirksamkeitsbestimmung von Hypophysenhinterlappen-Extrakten am isolierten Meerschweinchen-Uterus.

Die Registrierung einer mittelstarken Reaktion eines isolierten Meerschweinchen-Uterus nach Erregung durch HHL.-Hormon ergibt folgende Kurve: Steiler Anstieg, auf der Höhe der initialen Kontraktion feinzackige Pendelbewegungen mit kleiner Amplitude. Nach kurzer Zeit werden die Pendelbewegungen langsamer, die Kurve fällt ab. Manchmal erfolgt dann noch ein leichter Tonusanstieg und schließlich geht die Kurve in eine angenähert horizontale „Endeinstellung“ mit langsamen und hohen Pendelbewegungen über. Bei niedrigen Hormondosen tritt kein Initialeffekt auf, sondern die Reaktion beginnt mit einem langsamen Tonusanstieg, der dann ebenfalls in einer Endeinstellung mündet. Die initiale Reaktion ist ein Anflutungseffekt, während die Endeinstellung einen Gleichgewichtszustand darstellt.

Ausgangspunkt für die Entwicklung der neuen Methode war die Beobachtung, daß Wirksamkeitsdifferenzen verschiedener Hormondosen in der Endeinstellung weit exakter vom Uterus unterschieden werden als im Initialeffekt. Das Maß für die relative Wirksamkeit einer Dosis ist die „mittlere Höhe“ der Endeinstellungskurve. Diese wird folgendermaßen bestimmt: Aus der Endeinstellungskurve wird ein geeignetes Stück durch zwei senkrechte Begrenzungslinien herausgeschnitten, die nach unten auf eine horizontale Meßbasis laufen. Der Inhalt der Fläche, die durch das Kurvenstück, die Begrenzungslinien und die Meßbasis umschlossen wird, wird planimetrisch ermittelt und durch den Abstand der beiden Begrenzungslinien dividiert. So ergibt sich die mittlere Höhe der Kurve über der Meßbasis.

Die Methode wurde in 12 Testversuchen geprüft: Der Verdünnungsgrad einer unbekannten Extraktverdünnung wurde bestimmt, und zwar an *einem* Tag, und mit *einem* Versuchstier. Der aktuelle Fehler lag bei allen Einzelversuchen unter $\pm 5\%$. Der Vergleich mit den Testversuchen anderer Autoren ergab eine deutliche Überlegenheit der neuen Methode.

Die Methode bietet folgende Vorteile: 1. *Alle* für den Versuch ausgewählten Tiere sind gut brauchbar. 2. Schon nach einem einzelnen Versuch ist eine relativ genaue Angabe über die Wirksamkeit des unbekannten Extraktes möglich. 3. Die Histaminempfindlichkeit der Methode liegt bei nur $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ der Histaminempfindlichkeit derjenigen Methoden, die den Initialeffekt als Maß für die Wirksamkeit verwenden.

I. WEISSBECKER und P. MARQUARDT (Freiburg): Hypophysin in ACTH-Präparaten, pharmakologische und klinische Untersuchungen.

Die zeitliche Differenz des Auftretens von Nebenerscheinungen nach ACTH bzw. Cortison führte zur Annahme, daß ACTH mit Hypophysin verunreinigt ist. Gegen Hypophysinstandard an der Katze getestet ergab sich für die verschiedenen geprüften ACTH-Präparate ein Vasopressingehalt von 0,4—1,2 V.E. pro 10 mg ACTH je nach Fabrikat. Der Nachweis der Hypophysinnatur dieser Wirkung geschah durch die Zerstörbarkeit in Alkali und durch den Nachweis einer Tachyphylaxie. Am Menschen verursacht ACTH in der kurzfristigen Wasserbelastung nach VOLHARD eine maximale Wasserretention innerhalb 4 Std und einen enormen Anstieg des spezifischen Gewichts des Urins. Da diese Wirkung ziemlich alkaliresistent ist, wird sie dem Adiuretin zugeschrieben. Wird beim Wasserversuch an Stelle von Wasser Harnstofflösung gegeben, so findet keine Retention statt, ein dem Adiuretin entsprechendes Verhalten. Cortison macht in den ersten 4 Tagen der Applikation keine Wasserretention. Klinische Komplikationen werden beschrieben und eine Deklaration in V.E. Vasopressin gefordert, da die oxytozische Wirkung nicht der vasopressorischen im vorliegenden Fall parallel gehen muß und oxytozische Wirkungen vom klinischen Standpunkt aus unwichtig sind. Das Referat erschien ausführlich in der „Arzneimittelforschung“.

G. ZÖLLNER und K. FOTH (Hamburg): Versuche zur Erneuerung der oralen Strophanthintherapie.

Katzen wurde die einfache intravenös tödliche g-, k-Strophanthin- bzw. Strophoraldosis in den Verdauungstrakt verabreicht. Die Applikation erfolgte durch eine Sonde in den Magen oder nach Laparatomie in Evipannatrium-Narkose durch Injektion in das Duodenum, Jejunum bzw. Ileum. Nach 5 oder 3 Std wurde die Auffüll dosis ermittelt. Lediglich für den unteren Dünndarm ergaben sich signifikante Differenzen, die für eine Wirkung von etwa 10% der injizierten Dosis sprachen. An abgetrennten 20 cm langen Darmabschnitten konnte keine statistisch zu sichernde Wirkung der Vordosis ermittelt werden. Aus den Ergebnissen läßt sich kein wesentlicher Wirkungsunterschied zwischen g-, k-Strophanthin und Strophoral ableiten.

Nach Verabreichung der 14fachen intravenös tödlichen Dosis in den Magen unterliegt der zur Wirkung gelangende Anteil der Glykoside einer erheblichen Streuung. In Verbindung mit zahlreichen diesen Befunden entsprechenden Literaturangaben folgern die Verfasser aus ihren Versuchen, daß für die in Deutschland wieder eingeführte *orale* Strophanthinmedikation eine viel zu umfangreiche Anwendung beansprucht wird.

Diskussion. FOTH: Um zu Vergleichswerten mit den KERNSchen Angaben über Strophoral zu gelangen, haben wir ein Krankengut von 60 Patienten in 3 Gruppen unterteilt.

Es wurde bei 17 Fällen von feuchter Herzinsuffizienz Strophoral in Tabletten verabfolgt, in Dosen von 3×3 mg bis 10×3 mg, also 30 mg täglich, und über eine Zeitdauer von 5—52 Tagen. In 14 von 17 Fällen sahen wir einen Mißerfolg. Es kam weder klinisch noch nach dem subjektiven Befinden und den Angaben der Behandelten zur Besserung des Krankheitszustandes. Bei Auswertung von Strophanthin i. v. bzw. Digitoxin oral, die vor oder nach Strophoral-Medikation zum Vergleich des Wirkungseffektes zwischen den Präparaten appliziert wurden, fanden wir das Strophanthin i. v. und Digitoxin oral dem Strophoral in 13 von 13 Testfällen dieser Reihe überlegen.

In 20 Fällen von trockener Herzinsuffizienz waren 18 Fälle Versager. Strophanthin i. v. und Digitoxin oral waren in 8 von 8 Testungen auch hier dem Strophoral überlegen. Wir gaben Dosen von 3×3 mg bis 8×3 mg über eine Zeitdauer von 7—40 Tagen, ohne einen Effekt erzielen zu können.

In einer 3. Gruppe von 23 Fällen von Herzinfarkt wurden Dosen von 3×3 bis 4×6 mg und zwar 6—60 Tage lang verabfolgt. 15 Fälle waren Mißerfolge. Die Überlegenheit i. v. gegebenen Strophanthins zeigte sich in 10 Fällen von 11 Auswertungen gegen Strophoral. Die Tatsache, daß wir 8 günstig ansprechende Fälle bei Herzinfarkt sahen, mahnt zu vorsichtiger Bewertung, weil man bei der Beurteilung des Strophoraleffektes bei Herzinfarkten im wesentlichen auf die subjektiven und auch leicht zu beeinflussenden Angaben der Kranken angewiesen ist. Klinische Kriterien bieten hier meistens nur das EKG — die anfallsweise auftretenden Stenocardien und — seltener — ein auskultatorischer Befund über dem Herzen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wir eine auffällige Diskrepanz zwischen den KERNSchen Erfolgsziffern bei Strophoral-Medikation, den Angaben in den Prospekten der Herstellerfirma und dem klinischen Untersuchungsergebnis beobachteten. Die von uns beschriebenen Mißerfolge sprechen eindeutig gegen eine Überlegenheit des Strophorals gegenüber dem i. v. zu verabfolgenden Strophanthin und den oral sicher wirkenden Digitalis- und Lanata-Glykosiden.

Weitere Ausführungen bitte ich Sie der Arbeit von Herrn Prof. ASCHENBRENNER in der D.M.W. vom 31. 8. 51 zu entnehmen.

WOLFGANG TRAUTWEIN (Heidelberg) und PETER N. WITT (Bern): Der Einfluß des Strophanthins auf das Ruhe- und Aktionspotential der geschädigten Herzmuskelfaser. Mit 1 Textabbildung.

Die Messung der elektrischen Erscheinungen an einzelnen, unverletzten Muskelzellen des spontan schlagenden Frosherzens geschieht zwischen einer in der Zelle liegenden, flüssigkeitsgefüllten Mikroelektrode und einer außen liegenden Elektrode¹. Das Meßsystem besteht aus einem Cathode Follower, Gleichstromverstärker, Kathodenstrahloszillographen und Photoapparat.

Das normale Ruhe- oder Membran-Potential (MP) betrug im Durchschnitt $64,34 \text{ mV} \pm 12$ (negativ innen), und seine Konstanz über

¹ NASTUK, W. L., u. A. L. HODGKIN: J. CELL. & Comp. Physiol. **35**, 39 (1950), WOODBURY, L. A., H. H. HECHT u. A. R. CHRISTOPHERSON: Amer. J. Physiol. **164**, 307 (1951).

Minuten war uns ein Beweis dafür, daß die betreffende Zelle — unverletzt durch den Einstich — ihre Spannung gegen die Außenlösung aufrecht erhält. Gleichzeitig mit einer Herzkontraktion registrierten wir das Aktionspotential (AP), das aus einer schnellen Depolarisation mit Umladung (Zellinneres positiv gegen außen) und einer in wechselnder Geschwindigkeit verlaufenden Repolarisation bestand. Seine Höhe betrug $84,44 \text{ mV} \pm 10,9$.

Das Herz zeigte in Calcium-armem RINGER schwächere und frequentere Schläge, die durch Zugabe von Strophanthin-Lösung zu normaler

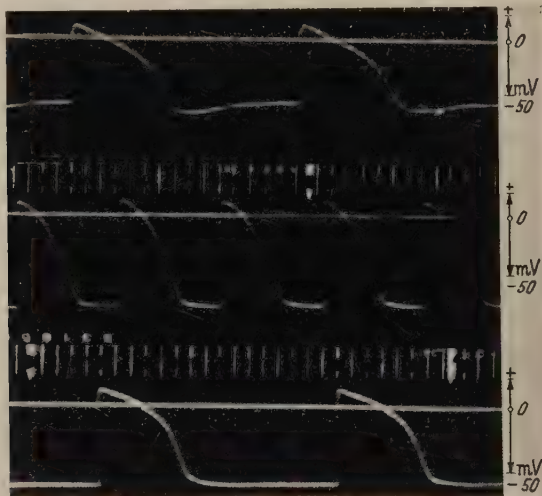


Abb. 1. Ausschnitte aus der Registrierung im Verlaufe eines Versuchs. Oben: RINGER, Mitte: Ca-arme RINGER-Lösung. Unten: Ca-arme RINGER-Lösung und Strophanthin. Zeit in 0,1 sec. Die beiden unteren Bilder wurden an derselben Faser gewonnen.

Höhe und Folge zurückgebracht wurden. Die elektrische Registrierung ergab dabei folgende Veränderungen von MP und AP:

1. Keine meßbare Veränderung der Höhe des MP und AP.
2. Die Größe der Fläche $\text{mV} \times \text{sec}$ veränderte sich mit der Frequenz in dem Sinne, daß der frequentere Einzelschlag eine kleinere Fläche hatte, die unter Strophanthin wieder die Ausgangsgröße annahm. In Auswertung sowohl eines Einzelversuches in derselben Faser als auch der statistischen Mittelwerte von 17 Versuchen konnte rechnerisch keine Trennung von Frequenzänderung und Flächenänderung gezeigt werden: beide veränderten sich immer gleichzeitig im gleichen Sinne.
3. Die Repolarisation, die normalerweise erst langsam, dann immer schneller verläuft, wurde bei Calciummangel so verändert, daß sie von Anfang bis Ende mit beinahe gleicher Geschwindigkeit verlief. Die

Strophanthinwirkung bestand darin, daß die ursprüngliche Form wiederhergestellt wurde. Wir können nichts über die Spezifität dieser Veränderung in bezug auf Strophanthin aussagen (Abb. 1).

Zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Digitalis scheint es uns wichtig den Vorgang zu klären, der der Veränderung der Repolarisationskurve unter Calciummangel und Strophanthin zugrunde liegt. Die einzelnen Teile der Kurve scheinen mit einer wechselnden Durchlässigkeit für verschiedene Ionen zusammenzuhängen¹. Unsere Befunde zeigen, daß diese Durchlässigkeitsverhältnisse am geschädigten Herzen verändert sind und durch Strophanthin wieder normalisiert werden. Wir kennen bisher weder den Teilvorgang, der verändert ist, noch können wir sagen, ob die Veränderung primär am Ionendurchtritt einsetzt, oder ob sie dort nur ihre Auswirkung hat. Kohlenhydratstoffwechselgifte scheinen die Repolarisation an der gleichen Stelle zu beeinflussen². Als Beitrag zur Kenntnis der Strophanthinwirkung scheint uns die Feststellung wichtig, daß mit der Mechanik und Rhythmik des geschädigten ganzen Herzens auch die elektrischen Vorgänge an der einzelnen Herzmuskelfaser durch Strophanthin zur Norm zurückgeführt werden.

Diskussion. HELMREICH (München): Mit Strophanthin 10^{-6} mol. incubierte Aktomyosinpräparate zeigen bei der Viscositätsuntersuchung eine auffallende Hemmung der Recombination. Die Endviscosität bleibt gegenüber der Anfangsviscosität deutlich zurück. Dieser Befund spricht für einen physicochemischen Ansatzpunkt des Strophanthins. Hieraus resultiert eine Veränderung der Dilatation der Aktomyosinfaser, was wohl einen veränderten Spannungszustand der strophanthinbehandelten Herzmuskelfaser bedeutet.

Auch die vorgetragenen Befunde sprechen wohl für einen Ansatzpunkt des Strophanthins an der Oberfläche, diesmal an der Membran der Herzmuskelfaser.

HARALD REINERT (Berlin): Die enterale Resorption des g-Strophanthins, k-Strophanthol- γ und Digitoxins bei der Katze.

Nach der Methode NYARYS wurde die enterale Resorption des g-Strophanthins und k-Strophanthols- γ (die beiden Komponenten des Strophanthols BOEHRINGER) sowie die des Digitoxins an etwa 250 Katzen untersucht. In gewissen Zeitabständen nach der intraduodenalen Injektion wurde i. v. mit g-Strophanthin (g-St) bis zum Herztod titriert und aus der Dosendifferenz die enterale Resorption berechnet. Die i. v. tödliche Dosis des zu untersuchenden Glykosides wurde in das zum Magen hin abgegebene Duodenum injiziert.

Der Resorptionsverlauf des g-St. zeigt einen allmählichen Anstieg und erreicht nach 5 Std. ein Resorptionsmaximum von etwa 50%. Nach 8—9 Std. war die gesamte g-St.-Dosis eliminiert. Die Elimination beträgt bei intraduodenaler Gabe 0,017 mg/kg/Std.

¹ HODGKIN, A. L.: Internat. Physiol. Congress, Kopenhagen 1950.

² Literatur bei SCHAEFER, Elektrophysiologie Band II, Deuticke 1942, Seite 346.

Die i. v. tödliche Dosis k-Strophanthol- γ beträgt 0,16 mg/kg. Die enterale Resorption des k-Strophanthols zeigt eine so starke Streuung, daß eine Kurve des Resorptionsverlaufes nicht konstruiert werden kann. Die Hälfte der Werte ergab zwischen 1,5 und 8 Std. eine Resorption von etwa 30—40%.

Die Resorption des Digitoxins betrug nach 60 min durchschnittlich 45%. Nach 80—100 min waren meist 100% resorbiert. Die Resorption ist also im Vergleich zum g-St. eine wesentlich schnellere und höhere. Die Befunde zeigen jedoch, daß mit einer unbedingt quantitativen Resorption innerhalb eines gewissen Zeitraumes nicht gerechnet werden kann.

In weiteren Versuchen wurde 7 Katzen g-St. mit der Magensonde gegeben. Außerdem wurden diese Katzen laparotomiert und eine NaCl-Injektion in das Duodenum vorgenommen, um die gleiche Methodik anzuwenden. Die Resorption betrug nach 5 Std. 16%.

11 Katzen erhielten g-St. mit der Magensonde, aber ohne Laparotomie. Die Resorption betrug 8,4%. In einem weiteren Versuch wurde normaler Magensaft mit g-St. 2 Std in einem Brutschrank bei 37° inkubiert und dann in das zum Magen hin abgebundene Duodenum injiziert. Nach 5 Std konnte eine Resorption von 13,2% ermittelt werden. Zwischen den Ergebnissen dieser 3 Versuche besteht keine signifikante Differenz.

Man findet also bei oraler Gabe nur noch $\frac{1}{6}$ der bei intraduodenaler Injektion ermittelten Resorption. Demnach findet im Magen ein Vorgang statt, der die Resorption des g-St. herabsetzt. Ein Prozeß, an dem die Salzsäure beteiligt ist, jedoch nicht den allein ausschlaggebenden Faktor darstellt. Neutraler Magensaft zeigt diesen resorptionsmindernden Effekt nicht, Salzsäure allein auch nicht. Diese Befunde am Tier stehen im Einklang mit der klinisch beobachteten Wirkschwäche und den starken Dosenstreuungen, denen die orale Strophanthin-Therapie unterworfen ist.

H. FRITSCH und H. KRUPP (Göttingen): Analyse der Wirkungsweise von Insektiziden am isolierten Bauchmarkganglienpräparat des Gelbrandkäfers (*Dytiscus marginalis* L.).

An einem neuen Ganglien-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers (*Dytiscus marginalis* L.) wurden quantitative vergleichende Untersuchungen der Insektizide und ihre Beeinflussung durch antagonistische Stoffe durchgeführt. Aus den Versuchen ergibt sich, daß γ -HCC und E 605 nur zentral, DDT zentral und peripher wirkt. Auf Grund antagonistischer Versuche mit Nikotin ist es wahrscheinlich, daß DDT in der Peripherie direkt an der Muskelzelle angreift. Ganglienblocker, wie Penidiomid und Buscopan, wirken nicht lähmend. Mit lokalanaesthetisch und

narkotisch wirkenden Stoffen waren Lähmungen zu erzielen. Alkohol in mäßiger Konzentration wirkte vorübergehend erregend. Ein Antagonismus von Curarin und Atropin gegen E 605 konnte nicht festgestellt werden. Die beschriebenen Befunde konnten bei antagonistischen Injektionsversuchen am Ganztier (Küchenschabe, *Blatta orientalis* L.) bestätigt werden.

H. Th. HOFMANN (Würzburg): Über neuromuskuläre Wirkungen von Bienengift.

Nach letalen Bienengift Dosen kommt es beim Tier unter anderem zu einer fortschreitenden Paralyse, und es wird allgemein eine Atemlähmung als maßgebliche Todesursache angesehen.

Die Symptome ähneln denen einer Intoxikation durch Schlangengifte, insbesondere durch Colubridengifte. Diese besitzen eine sogenannte „curareartige“ Wirkung auf die motorische Endplatte, und der Respirationsstillstand im Verlauf einer solchen Vergiftung ist in erster Linie peripher bedingt.

Am isolierten Phrenicus-Zwerchfellpräparat der Ratte nach BÜLBRING bewirkt auch das Bienengift neben einer initialen Muskelkontraktur, die meist spontan wieder zurückgeht, eine schnelle Blockierung der indirekten Erregbarkeit, während die direkte erst nach etwa 2 Std erlischt. Die Wirkung ist wie bei Schlangengiften irreversibel und physostigminresistent.

FLECKENSTEIN führt die nervblockierende Wirkung des Bienengiftes auf seine Dehydrasenhemmung zurück, durch die der Nerv leitungsunfähig wird. Anoxie, Cyanid und einige dehydrasenhemmende Stoffe (Allylsenfö, Chloracetophenon, Xylylbromid) zeigen in der Tat eine ähnliche Beeinflussung der indirekten und direkten Erregbarkeit wie das Bienengift, wobei aber Allylsenfö und Chloracetophenon außerdem maximale Muskelkontrakturen verursachen.

Setzt man jedoch einen unterhalb der Reizstelle gelegenen Teil des Nerven allein dem Bienengift aus, so wird der Reizeffekt lange Zeit nicht beeinträchtigt. Erst wenn die Stelle des Nerveintritts in den Muskel mit dem Gift in Berührung kommt, entwickelt sich schnell der Block, so daß man annehmen kann, daß das Bienengift überwiegend in der Gegend der motorischen Endplatte angreift. Auch die Schlangengifte entfalten hier ihre Wirkung.

Der für diese Wirkung verantwortliche Bienengiftbestandteil wird in einer Lösung 1:1000 erst nach 120 min langem Erhitzen auf 98° zerstört; er ist also relativ thermostabil. Ob er in der dehydrasenhemmenden Komponente zu suchen ist, erscheint fraglich. Auch scheint die Lecithinase des Giftes an der Wirkung nicht wesentlich beteiligt zu sein, da die

blockierende Wirkung verschiedener Viperidengifte deren Lecithinase-aktivität nicht proportional ist.

Die Atemlähmung durch Bienengift kann nach den vorliegenden Versuchsergebnissen peripher bedingt sein und wird möglicherweise durch einen dem Bienengift und gewissen Schlangengiften gemeinsamen Bestandteil hervorgerufen.

Diskussion. FLECKENSTEIN: Das dehydrasenhemmende Prinzip im Bienengift wird erst durch Erhitzung auf 100° C in seiner Aktivität herabgesetzt, während Erhitzung auf 80° (10 min lang) noch ohne Effekt ist. Das dehydrasenhemmende Prinzip hat also eine ähnlich hohe Hitzeresistenz wie das vom Vortragenden geprüfte muskelwirksame Prinzip.

Schlußwort. HOFMANN: Eine Beteiligung der Dehydrasenhemmung erscheint möglich, wenn die motorische Endplatte für Anoxieschäden empfindlicher ist als die Nervenfasern. Hinweise hierfür sind uns aber nicht bekannt. Bei zwei von uns untersuchten Schlangengiften (Viperiden) ging überdies die nervblockierende Wirkung der von FLECKENSTEIN angegebenen Dehydrasenhemmung dieser Gifte nicht parallel.

WALTHER STOECKENIUS (Hamburg): Untersuchungen an der isolierten Meerschweinchenblase.

Blase sagittal halbiert, übliche Technik des isolierten Organs, Registrierung nach SCHILD. Acetylcholin und Histamin bewirken steilen Tonusanstieg und auf der Höhe des Tonus rhythmische Kontraktionen und Erschlaffungen. Buscopan (C. H. Boehringer) *hemmt die Acetylcholinwirkung und steigert die Histaminwirkung*. Durch Antistin läßt sich die tonussteigernde Wirkung des Histamins unterdrücken, während die rhythmischen Kontraktionen und Erschlaffungen noch erhalten sind. Es wird vorläufig angenommen, daß der Rhythmus auf eine Erregung des intramuralen Nervenplexus, der Tonusanstieg auf einen direkten Angriff an der Muskelzelle zurückzuführen ist. Antistin kann in *hohen Konzentrationen* geringe Tonussteigerung und Rhythmus auslösen, Histamin steigert dann die Frequenz dieses Rhythmus.

Diskussion. FLECKENSTEIN: Die Verhältnisse an der Kollodiummembran sind natürlich weniger kompliziert als an lebenden Membranen. Eine spezifische Auswahl unter den adsorbierbaren Alkaloidkationen kann von den Rezeptoren der Kollodiummembran nicht getroffen werden. Um so auffälliger sind die von uns gefundenen Adsorptionsreihen, wobei die „Agonisten“ (Sympathicomimetica, Acetylcholin und Verwandte, Histamin, Coniin, Nicotin, Veratrin) jeweils locker gebunden werden, während die „Antagonisten“ (Sympatholytica, Acetylcholin-Antagonisten, Antihistaminica, Lokalanaesthetica) an der Kollodiummembran jeweils viel stärker haften. Der Hauptmangel der Kollodiummembran ist die fehlende „Spezifität“; dafür macht die Kollodiummembran aber verständlich, warum das Wirkungsspektrum der stark haftenden — zur „competitive inhibition“ befähigten — Antagonisten häufig verbreitert ist (vergl. Acetylcholinantagonismus der Antihistaminica usw.).

A. ENDERS (Freiburg i. Br.): Die Beeinflussung der Blutdruckerhöhung durch die Magenentleerungsverzögerung bei oraler Darreichung von Phenylalkylderivaten.

In 32 Blutdruckversuchen an Hunden und Katzen konnte festgestellt werden, daß Veritol, Isophen und Sympatol nach Verabreichung mit der Schlundsonde nur in 30—50% der Versuche eine Blutdrucksteigerung hervorrufen. Dies beruht auf der Magenentleerungsverzögerung, die diese Sympatikomimetika verursachen. Dadurch bleibt ein großer Teil der applizierten Substanzen zunächst im Magen liegen, die protahierte Resorption reicht nicht aus, um eine Blutdruckerhöhung auftreten zu lassen. Der Nachweis erfolgte durch Aushebern des Mageninhalts bei den Tieren, die keine Blutdruckerhöhung gezeigt hatten. Wurde diese Magenflüssigkeit i. v. injiziert, dann kam es zu einer Blutdrucksteigerung, die in ihrem Ausmaß entsprechend den zuvor oral verabreichten Mengen berechnet werden konnte. — Bei dekapitierten Versuchstieren tritt eine Blutdruck-erhöhung nach oraler Applikation häufiger auf. Dies beruht nicht so sehr auf der bei diesen Präparaten ausgeschalteten Vasomotorenregulation, sondern auf deren verstärkten Magenmotorik. Dies wurde nachgewiesen in Versuchen mit gemeinsamem Kreislauf zweier Tiere, bei denen das eine Tier dekapitiert war. Bei Infusion von Veritol in den Magen des normalen Tieres zeigte auch das dekapitierte keine Blutdruckerhöhung.

W. VOGT (Frankfurt a. M.): Über das Vorkommen zweier verschiedener, mit Histamin und Cholin nicht identischer darmerregender Substanzen in Darmextrakten.

Auf der Tagung 1948 wurde über atropinfehl darmerregende Eigenschaften von Badelösungen überlebender Därme berichtet sowie über Versuchsergebnisse, die dieser Wirkung eine physiologische Bedeutung für das Zustandekommen der Darmbewegungen zuerkennen ließen. Aus den Darmbädern wurde ein Stoff extrahiert, der qualitativ die Wirkung der Bäder hatte und in dem der Träger der nach Atropinisierung fortbestehenden Darmwirkung der Bäder erblickt wurde. Diese, als Darmstoff bezeichnete Substanz ist u. a. dadurch charakterisiert, daß sie sich aus Wasser in Butanol schütteln läßt und im mit sec. Butanol entwickelten Papierchromatogramm den hohen R_F -Wert von etwa 0,9 hat.

Es wurde nun versucht, den Darmstoff in größeren Mengen aus Schlachttierdärmen (Rind, Pferd) zu gewinnen. Die Därme wurden zerkleinert und mit Wasser ausgekocht. Weitere Reinigung durch Abtrennen von Begleitstoffen mittels Methanol- und Acetonfällung. Der Fortgang der Aufarbeitung wurde biologisch am atropinisierten Froschrektum verfolgt, das den Vorteil hat, nicht auf Histamin zu reagieren. Die konzentrierten Extrakte sollten durch Verteilungschromatographie weiter

gereinigt werden. Es zeigte sich aber, daß beim Verteilen zwischen Wasser und Butanol die Hälfte der Wirkung oder mehr in der Wasserphase blieb. Dementsprechend fand sich im Papierchromatogramm (sec. Butanol) solcher Extrakte ein Großteil der Wirkung an Stellen mit R_F -Werten von 0,2—0,4. Das wurde zunächst darauf zurückgeführt, daß der aus Kochextrakten gewonnene Darmstoff infolge von Begleitsubstanzen relativ wasserlöslicher war als in den von vornherein viel reineren, aus Dialysaten stammenden Lösungen. Mit keiner Methode gelang aber eine Abtrennung dieser hypothetischen Verunreinigungen.

Deshalb wurde vermutet, daß es sich hier noch um eine vom Darmstoff verschiedene Substanz handelte. Der Beweis dafür wurde schließlich durch ein Mischchromatogramm erbracht. Folgende Chromatogramme wurden gleichzeitig nebeneinander entwickelt: 1. mit Darmstoff (R_F 0,9); 2. mit darmerregender Substanz, die in vorgängigem Chromatogramm einen R_F -Wert von 0,3 besaß; 3. mit einem Gemisch der unter 1. und 2. genannten Präparate. Die biologische Auswertung der Chromatogramme ergab eine atropinfeste Darmwirkung bei R_F 0,9 im 1. und 3. Chromatogramm, sowie eine bei R_F 0,3 im 2. und 3. Chromatogramm. Die beiden Präparate sind also verschiedene Substanzen, deren unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten im Chromatogramm nicht durch den Einfluß von Verunreinigungen bedingt sind. Der darmerregende Stoff mit dem R_F 0,2—0,4 wird als Subst. DS bezeichnet.

Der Verdacht, daß die Substanz DS ein Kunstprodukt der Aufarbeitung (Kochen) sei, bestätigte sich nicht. Alkoholextrakte aus Darmdialysaten wurden teils durch Papierchromatographie, teils durch Gegenstromverteilung fraktioniert und auf ihren Gehalt an Darmstoff und Substanz DS untersucht. Bei Ratten- und Kaninchendärmen fielen auf Substanz DS 25–40% der atropinfest darmerregenden Wirkung, bei Froschdärmen höchstens 5%, der Rest beruhte auf Darmstoff. Darmbäder, die mit aqua dest. hergestellt worden waren, erbrachten die gleichen Ergebnisse. Auch Autolyse, die in den bei 38° gehaltenen Warmblüterdärmen natürlich schneller abläuft als in Froschdärmen, kann nicht der Grund der DS-Bildung sein, denn aus lebensfrisch in flüssigem N_2 zerkleinerten Därmen hergestellte Alkoholextrakte enthielten Substanz DS in etwa den gleichen Wirkungsverhältnissen zum Darmstoff wie die Darmbäder. Skeletmuskelextrakte hatten von beiden Wirkstoffen, wenn überhaupt, nur einen ganz geringen Prozentsatz der in der gleichen Masse Darmgewebe vorhandenen Menge.

Sowohl die Substanz DS als auch der Darmstoff sind also als natürlich und im Darm besonders reichlich vorkommende Stoffe zu betrachten, wobei die Substanz DS hinter dem Darmstoff bei Kaninchen und Ratten wirkungsmäßig wohl etwas zurücktritt und beim Frosch kaum eine Rolle zu spielen scheint, so daß für die atropinfesten Darmbewegungen hauptsächlich der Darmstoff als auslösende Ursache in Frage kommt.

M. SIESS (Tübingen): Biologische und pharmakologische Beeinflussung der Phagocytose.

1. Es wird über eine Methode berichtet, bei der die Phagocytose von Reisstärke durch polymorphkernige Leukocyten, die nach einem von O. BUCHER angegebenen Verfahren isoliert wurden, ausgezählt wird. Für die Phagocytose spielt hier die amöboide Kriechbewegung der Leukocyten die Hauptrolle.

2. Amöboide Bewegung und Phagocytose nehmen von 3—37° an Geschwindigkeit zu. Bei 37° wird die höchste Geschwindigkeit erreicht, die bei den gegebenen Versuchsbedingungen nach 30 min zur optimalen Phagocytose von 80—98% führt. Bei höheren Temperaturen nimmt die Phagocytose rasch ab, doch werden bis zu 50° noch Stärkekörner aufgenommen.

3. In Tyrode, RINGER, 0,8% igem NaCl erhält man bis zu 1 Std optimale Werte. Darnach fällt die Phagocytosegeschwindigkeit steil ab, ohne daß die Zellen absterben. Glucosezusatz kann diesen Vorgang nur geringfügig aufhalten. In isotonischem Na- oder K-Acetat hält die Bewegungsfähigkeit wesentlich länger an. Periston und Dextran, die unverdünnt die Phagocytose fast völlig hemmen, geben in Verdünnungen ab 1:3 in kurzfristigen Versuchen optimale Werte.

4. Für die Funktionstüchtigkeit der Leukocyten sind Ionen von größerer Bedeutung als der osmotische Druck. Die Phagocytose ist ab 0,2% NaCl und 0,3% Na-Acetat schon gut, gleichgültig ob es sich um eine hypotonische oder eine — durch Zufügen von 5% iger Glucose — isotonische Lösung handelt. Durch Verdünnen von Blut 1:4,5 zur Lyserung der Erythrocyten können funktionstüchtige Leukocyten-Aufschwemmungen erhalten werden. Bei Überschreiten von 0,85% iger NaCl kommt es zu einer fast völligen Hemmung der Phagocytose.

5. Die Reaktionsabhängigkeit in Phosphatpuffern ergibt ein Optimum bei 6,8—7,0 p_H, keine Phagocytose mehr ab 6,2. Im alkalischen Milieu hängt die Grenze von der molaren Phosphatkonzentration ab.

6. Es werden die Wirkungskonzentrationen einiger Pharmaka für 0% ige, 50% ige und 100% ige Hemmung bestimmt. Oxydationsenergie ist für die Phagocytose offenbar nicht Voraussetzung, worauf die Unwirksamkeit von Kaliumcyanid (10^{-4}) und die hohe Wirksamkeit von Monojodacetat (10^{-6}) andererseits hinweist. Antibiotika und Bakterioostatika hemmen erst in relativ hohen Konzentrationen. Aureomycin zeigt stärkere Hemmwirkung. Urethan und Alkohol geben reversible Hemmungen.

7. Durch „Schockung“ von Leukocyten sensibilisierter Meerschweinchen in vitro, bei der Komplementwirkung ausgeschlossen werden kann, wird die Phagocytose weitgehend, aber reversibel eingeschränkt.

Diskussion. SEELICH (Wien) stellt die Frage, ob daran gedacht wurde, daß auch durch eine Veränderung der Substratoberfläche die Phagocytose beeinflusst werden kann.

So bewirkt z. B. eine „Angerbung“ der Proteinoberflächen von Bakterien oder dergl. mittels Gerbstoffen eine Steigerung der Phagocytose.

HERKEN: Wurden auch Histamin-Antihistamin-Wirkungen geprüft? Nach anderen Untersuchungen scheint Histamin für die diskutierten Funktionen von besonderer Bedeutung zu sein.

F. SEELICH: Eine durch Dissoziation von Assoziaten bedingte Latenzzeit müßte sich in den Werten der Grenzflächenspannung an der Grenzfläche gegen Lipoider bemerkbar machen.

Schlußwort. M. SIESS: Die Frage nach einer Beeinflussung der Reisstärke kann in diesen Versuchen verneint werden, zumal mit Tusche analoge Ergebnisse erzielt werden können. — Zur Frage einer Histamingenese der „Leukocytenchockung“ ist zu sagen, daß Antistin in nicht hemmenden Konzentrationen (10^{-6}) die anaphylaktische Hemmung der Phagocytose verhindert, Histamin selbst aber bisher keine eindeutige Wirkung erkennen ließ.

H. BARTON (Berlin): Kohlenwasserstoffe und Leukocytenfunktion.

Wir prüften die Wirkung verschiedener, darunter entzündungshemmender Kohlenwasserstoffe auf die Phagocytose- und Emigrationsfähigkeit der Leukocyten. Es standen uns Benzol, Naphthalin, Pyren und Benzpyren, 1-Isopropyl-5-methylazulen, Chamazulen und ferner das ätherische Öl der Kamille zur Verfügung.

Methodisch entschieden wir uns wegen des sicheren Nachweises und der exakten Beurteilung für die Reisstärkephagocytose. Unter Einhaltung möglichst physiologischer Bedingungen ist es möglich, die Methodik so weit zu verfeinern, daß man einwandfrei statistisch auswertbare Ergebnisse erhält. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt. Azulen wurde im Serum emulgiert und in den entsprechenden Verdünnungen dem Blut zugesetzt, Naphthalin, Pyren und Benzpyren in Olivenöl gelöst und ebenfalls im Serum emulgiert. Die Azulen-Serumemulsion blieb über Monate hinaus stabil. Die Befunde sind bei einem Fehler nicht über 3% statistisch gesichert.

Ausgangsproblem unserer Untersuchungen war der Angriffspunkt der Azulene. Nachdem diese einerseits in der klinischen Praxis und andererseits im Tierversuch an der durch Senföl erzeugten Meerschweinchenchemosis von HEUBNER und die neueren synthetischen Azulene von JUNG und Mitarbeitern geprüft worden waren und ihre entzündungshemmenden Eigenschaften bewiesen hatten, war es interessant zu erfahren, an welcher Komponente der Entzündung die Wirkung angreift. Nach Untersuchungen von JUNG, SCHOETENSACK und anderen ließen sie keinen Einfluß auf die Gefäßerweiterung bzw. Gefäßreaktion erkennen. Die Emigrations- und Phagocytoseversuche an Leukocyten zeigten nun eine deutliche Funktionssteigerung in Konzentrationen von 1×10^{-7} bis 1×10^{-5} g/cm³ und eine Abnahme dieser Funktionen bei höheren Konzentrationen. Die vergleichsweise Prüfung der entzündungserregenden Kohlenwasserstoffe ließ eine Funktionssteigerung vermissen. Lediglich

bei Applikation höherer Konzentrationen 10^{-4} bis 10^{-2} g/cm³ ist eine Hemmung durch Naphthalin, Pyren und Benzpyren nachweisbar. Die des Benzpyrens tritt nur schwach, die des Naphthalins am stärksten in Erscheinung. Benzol ruft auch in höheren Konzentrationen keine Hemmung hervor. Gemeinsam äußert sich die toxische Wirkung bei höheren Konzentrationen in Plasmavacuolen, Kernpyknose und Auflösung des Protoplasmas und der Kerne. Dabei ist bemerkenswert, daß die Zerstörung der Zellen durch Benzpyren weitaus intensiver ist als die durch Azulen. Die Emigrationsversuche zeigten eine analoge Wirkung. Die Methodik ist allerdings weniger genau, die Fehler entsprechend größer, so daß wir auf eine größere Anzahl von Versuchen hätten zurückgreifen müssen und auf eine statistische Auswertung verzichteten. Aber auch die Emigrationsversuche sind reproduzierbar.

Mit diesen Befunden stehen Untersuchungen von WENDLER im Einklang, daß subcutane Injektionen von 0,05 cm³ ätherischem Kamillenöl eine doppelt so starke leukocytaire Reaktion hervorrufen wie Kontrollinjektionen von Paraffinöl. Wir können demnach abschließend annehmen, daß die Wirkung des Azulens mit einer Funktionssteigerung der Leukocyten zumindest im engen Zusammenhang steht.

Diskussion. ZETLER: Die Wirkung der Azulene auf die Phagocytose ist auch gegenüber belebten Substraten (Bakterien) zu untersuchen, da das Beispiel des Histamins zeigt (LUDANY u. VAJDA: Arch. internat. Pharmacodyn. 85, 484, 1951), daß ein Stoff gleichzeitig die Phagocytose der Leukocyten steigern und opsoninartig auf die zu phagocytierenden Bakterien wirken kann.

G. URBAN (Jena): Über die Penicillinausscheidung in der Galle bei Nierenblockade.

Die nach Penicillinverabreichung in der Galle ausgeschiedenen Mengen des Mittels können bei Tieren beträchtliche Werte erreichen (URBAN u. POTTENSTEIN). Es war zu prüfen, ob durch Nierenausschaltung die Penicillinausscheidung in der Galle gesteigert wird, ob also die Leber in der Lage ist, die Nieren als Ausscheidungsorgan für Penicillin zu ersetzen.

Nach Unterbindung der Nierengefäße wurde in der Galle von Kaninchen, Katzen, Ratten und Meerschweinchen fortlaufend der Penicillin Gehalt ermittelt, nachdem die Tiere intramuskulär Dosen von 500 bis 5000 E/kg erhalten hatten. Penicillinbestimmung mit der Platten- und Reihenmethode*. Die Nierengefäßligatur wurde von Katzen und Ratten viele Stunden, selbst tagelang überstanden. Dagegen war die Lebensdauer von Kaninchen und Meerschweinchen nach dem Eingriff auf höchstens 12 Std begrenzt. Ausgewertet wurden alle Versuche von mindestens

* FrI. RUPP und FrI. KOCH danke ich für die Durchführung der Penicillinbestimmungen.

5stündiger Dauer. Übereinstimmung bestand darin, daß die Penicillin-ausscheidung in der Galle unmittelbar nach der Einspritzung begann. Sie war etwas verlängert. Die Hauptmenge des Penicillins wurde in den der Einspritzung folgenden 3—9 Std ausgeschieden, mengenmäßig aber recht unterschiedlich.

Bei kaum erhöhtem Gallespiegel erreichten Kaninchen mit 2,5 bis 10,3% Penicillin etwa den $2\frac{1}{2}$ -fachen Wert von Tieren mit normaler Harnsekretion.

Bei Katzen, deren träge Galleabsonderung durch Injektion von Decholin und Zufuhr von Flüssigkeit angeregt wurde, ließ sich die Penicillinausscheidung in der Galle bis auf 36,1%, etwa das $3\frac{1}{2}$ -fache im Vergleich zu Tieren mit intakter Nierenfunktion, erhöhen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei nephrektomierten Hunden, bei denen $\frac{1}{5}$ des injizierten Penicillins in der Galle wiedergefunden wird (ANDERSON u. BRODERSEN).

Von Ratten wurde das Penicillin größtenteils retiniert. Mit der Galle wurden 3—21% ausgeschieden, wobei die Höchstkonzentration 160 E/cm³ betrug, während Tiere mit erhaltener Nierentätigkeit bis 15% in der Galle zur Ausscheidung brachten und einen Gallespiegel bis zu 106 E/cm³ aufwiesen.

In der Galle penicillinbehandelter Meerschweinchen sind bei nicht beeinträchtigter Nierenfunktion oft beachtliche Penicillinmengen enthalten. Trotzdem beantworteten die Tiere die Nierenblockade noch mit einer starken Steigerung der Ausscheidung, die im Durchschnitt um das 3—7fache zunahm. Der Gehalt der Galle an Penicillin erreichte Höchstwerte von 98%, aber auch in ungünstigen Fällen wurde mindestens ein Drittel des verabreichten Penicillins ausgeschieden.

Bei Ratten, die sehr große Dosen von Penicillin vertragen, ist also nach Nierenausschaltung der Anteil der Leber an der Penicillinausscheidung kaum erhöht. Das Penicillin wird ohne Schaden retiniert. Im Gegensatz dazu sind Meerschweinchen gegen Penicillin empfindlich. Es ist daher günstig, daß nach Nierenblockade die Leber das für die Tiere nicht ungefährliche Penicillin zu entfernen versucht; denn eine Retention des Penicillins kann für Meerschweinchen deletäre Folgen haben. (TONUTTI u. MATZNER).

Aus klinischen Befunden geht hervor, daß auch durch die menschliche Leber nicht unerhebliche Penicillinmengen ausgeschieden werden können, wobei der höchste Gallespiegel bisher 34 E/cm³ betrug (KILLIAN). Eine Nierenblockade ist also unangebracht.

Für die Therapie ergibt sich, daß nicht der Blutspiegel allein Maß der Wirksamkeit des Penicillins sein kann; denn es ist selbst bei hohen Penicillin-Blutspiegeln ungewiß, ob das Penicillin nicht rasch im Harn und in der Galle ausgeschieden und damit für die Behandlung wertlos wird oder

ob es in die Gewebe eindringt und Heilwirkungen entfaltet. Vom theoretischen Standpunkt aus erscheint es wünschenswert, an die Prüfung der Erregerempfindlichkeit und die Einstellung eines genügenden Blutspiegels noch die Kontrolle der Penicillinausscheidung anzuschließen, wenigstens im Harn. Erst unter diesen Voraussetzungen würden sich einigermaßen gesicherte Anhaltspunkte für eine dem Einzelfall angepaßte Penicillindosierung gewinnen lassen. Wieviel Penicillin beim Menschen durch die Galle verloren geht, läßt sich schwer beurteilen, weil vielleicht ein Teil durch Resorption vom Darm aus wieder nutzbar gemacht wird.

G. BORNMANN (Münster i. W.): Zur Wirkung aliphatischer Alkohole und ihrer Aether auf den Gallefluß.

In Übereinstimmung mit den bei Verwendung aromatischer Alkohole und Äther erhobenen Befunden von KALOW wurde auch für die aliphatischen Alkohole hinsichtlich der Wirkung auf den Gallefluß der Ratte keine, für einige einfache Äther hingegen eine deutlich erregende Wirkung festgestellt. Im Hinblick auf Zuverlässigkeit und Stärke dieses Effektes bei relativ geringer Giftigkeit kommt unter den geprüften Verbindungen dem sogenannten Dibutol eine besondere Bedeutung zu. Dibutol ist ein Isomergemisch, das in der Hauptsache aus dem γ , γ' -Dioxydibutyläther, zu kleineren Teilen aus γ , δ' - bzw. δ , δ' -Dioxydibutyläther besteht. Seine Wirkungsstärke erwies sich in Versuchen an der weißen Ratte (Methode n. GRABE) als der des Decholins (Handelsform) vergleichbar. In diesen Versuchen wurde nach Verabfolgung von Dibutol in den Magen das Maximum der Wirkung etwas später als nach Decholin erreicht, die Rückkehr des Galleflusses zur Norm erfolgte nach Einwirkung von Dibutol deutlich langsamer. Die unter dem Einfluß von Dibutol und Decholin vermehrt abgesonderte Galle wies ein niedrigeres spezifisches Gewicht auf als die spontan sezernierte; der Gehalt an Trockensubstanz je 1,0 cm³ Galle war nach Dibutol zur Zeit der stärksten Gallesekretion vermindert, nach Decholin hingegen nahezu unverändert. Die Menge der in der Zeiteinheit abgegebenen Trockensubstanz nahm nach Dibutol weniger zu als nach Decholin.

Auch nach intravenöser Verabreichung steigerten Dibutol und Decholin den Gallefluß der Ratte. Am Kaninchen (Methode n. STRANSKY) hingegen blieb die intravenöse und ebenso die intraduodenale Applikation von Dibutol im Gegensatz zu Decholin ohne Wirkung auf die Menge der je Zeiteinheit abgesonderten Galle. Damit dürfte Dibutol in die Reihe der Substanzen wie Toly- und Phenylmethylecarbinol, Cholsäure, Taurocholsäure, Papaverin u. a. m. einzuordnen sein, welche im Tierexperiment an der Ratte sicher, am Kaninchen dagegen nicht anregend auf den Gallefluß wirken.

E. Demonstrationen.

H. BOUCKE und K. BRECHT (Tübingen): Neues Körperschallmikrofon und seine Anwendung in der Kreislaufforschung.

Durch Herstellung eines durch Druck beeinflussbaren elastischen Kondensatorwickels von hoher Kapazität ist es gelungen, ein Kondensatormikrofon zu schaffen, das einen Frequenzbereich von 0,1 bis über 1000 Hz hat und auf Grund starker innerer Dämpfung zwischen 0,1 und etwa 400 Hz auffallend linear ist. Dieses Kondensatormikrofon eignet sich vorzüglich zur Pulsregistrierung an Menschen und Tieren, zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit usw., da es sich leicht und schnell an den zur Pulsabnahme gebräuchlichen Stellen anlegen läßt. Das Mikrofon läßt sich durch geringen Aufwand den im Handel üblichen Registriergeräten (Oszillographen, Elektroencephalographen, Elektrocadiographen usw.) anpassen. Im besonderen wurde die Anpassung an den neuen direkt-schreibenden Elektrocadiographen von Siemens (Cardiostat) demonstriert. Mit Hilfe des Differenzverfahrens gelingt es hier, mit einem einzigen Registriergerät die Pulslaufzeiten zu bestimmen.

H. BOUCKE und K. BRECHT (Tübingen): Ein Gleichstromverstärker auf magnetischer Grundlage.

Das neue Gerät versucht, eine vor allem in der Biologie fühlbare Lücke zu schließen. Seine Aufgabe besteht in der Verstärkung von rasch veränderlichen Thermoströmen bzw. Thermospannungen, für deren Registrierung die üblichen Photozellenkompensatoren und Bolometer infolge ihrer Trägheit nicht ausreichen. Benutzt wird das an sich bekannte Prinzip der magnetischen Verstimmung einer Hochfrequenz-eisenkernspule durch den zu verstärkenden Strom, wobei ein hoher Wirkungsgrad und Konstanz erzielt wird durch die Verwendung eines magnetischen Kerns aus Eisenoxyd (Ferroxcube), der durch ein von außen wirkendes Feld eines Permanentmagneten auf den günstigsten Arbeitspunkt seiner Kennlinie gebracht wird. Außerdem sind Magnetisierungswicklung und die Hochfrequenzwicklung identisch, wobei durch einen Sperrkreis Steuerstrom- und Trägerfrequenzkreis voneinander getrennt sind. Durch beide Maßnahmen wurde eine beträchtliche Nullpunktskonstanz der in einer Brückenschaltung aufgebauten Modulationsanordnung erreicht. Die Auswanderung, die kontinuierlich verläuft, betrug nach mehrstündiger Einbrennzeit $10 \mu\text{V}$ in 30 min. Verstärkung etwa 100fach. Übertragenes Frequenzband 0—1000 Hz. Trägerfrequenz etwa 30 kHz.

Eingangsimpedanz zwischen 0—1000 Hz 12 Ohm. Erforderliche Eingangsspannung von etwa $10\ \mu\text{V}$ bis 10 mV. Hysterese in diesem Bereich kleiner als 1% wegen der vergleichsweise starken Wechselfeldmagnetisierung. Nichtlineare Verzerrung in diesem Bereich praktisch nicht vorhanden.

J. SCHOLZ (Gersthofen): Motilitätsmessung an Mäusen.

Quantitative Motilitätsbestimmungen an Mäusen lassen sich nur an einer ausreichenden Zahl von Versuchen durchführen. Es wird ein einfach gebauter Apparat demonstriert, der die Tierbewegung als elektrischen Kontakt mittels Zählwerk registriert. Ein kleiner Tierbehälter ruht auf einer Kugelkalotte mit deren konvexen Seite auf einer weichen Gummimembran. Ein durch diese durchgestoßener, unten an der Kugel­fläche befestigter Metallzeiger gibt die Kontakte mit einer Metallgrundplatte durch Vermittlung eines darauf gleitenden Zwischenstückes mit einem Loch, in das der Zeiger ragt. Die einfache Konstruktion gestattet es, beliebig viele derartige Systeme nebeneinander laufen zu lassen. Die Auswertung erfolgt so, daß 3 Gruppen von je 12 Mäusen im Laufe eines Tages je 3 Std lang getestet werden, wobei jeweils die Hälfte der Tiere, leer oder mit einer Vergleichssubstanz behandelt, als Kontrolle dient. Nach einigen Tagen Gegenversuch, jedoch unter Einhaltung der Gruppenverteilung auf die Tageszeit, da die Motilität während des Tages in typischer Weise schwankt. Der prozentuale Abstand beider Kurven gibt ein zuverlässiges Maß für Dauer und Tiefe der Wirkung.

H. FRITSCH und H. KRUPP (Göttingen): Isoliertes Bauchmarkganglienpräparat des Gelbrandkäfers (*Dytiscus marginalis* L.).

Es wird ein Ganglien-Muskel-Präparat von *Dytiscus marginalis* L. (Gelbrandkäfer) gezeigt. Mit diesem Präparat ist es möglich, direkt am Ganglion quantitative Einwirkungen zu prüfen. Der den Ganglien zugeordnete Muskelteil, nämlich das Abdomen, kann in seiner motorischen Tätigkeit registriert werden. Gleichzeitig können an diesem Präparat rein muskuläre Wirkungen geprüft werden. (Siehe Vortrag.)

A. FLECKENSTEIN (Heidelberg): Auslöschen von Kontrakturwirkungen.

Acetylcholin, Cholin, Neurin, Nicotin, Coniin, Veratrin, Dekamethoniumjodid (C 10), Kalium- und Rubidium-Salze erzeugen bekanntlich am *M. rectus abdom.* des Frosches eine Kontraktur. Diese Kontrakturwirkung ist auf die elektrische Entladung der Membranen der Muskelfasern (Depolarisation) zurückzuführen, welche durch die genannten Stoffe verursacht wird (vgl. unsere früheren Arbeiten, Pflügers Arch. 253, 38 [1950]; Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 212, 54 [1951]).

Der Beweis für diese Auffassung wird in der vorliegenden Demonstration erbracht: *Bei künstlicher Wiederherstellung des Membranpotentials durch anodische Repolarisation der Fasern tritt eine sofortige Wiederverlängerung der verkürzten Muskeln in den kontrakturerzeugenden Lösungen ein* (jeweils Verwendung des mittleren Rectus-Segments). Schädigungskontrakturen (Coffein, Chinin, HCl, Chloroform, Tribromäthylalkohol) sowie die durch Stoffwechselgifte erzeugten Kontrakturen (vgl. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **209**, 335 [1950]) lassen sich dagegen durch anodische Polarisation praktisch nicht beeinflussen. Die Untersuchungen (vgl. Pflügers Arch. **253**, 264 [1951]) zeigen, daß bei allen gut reversiblen, „anoden-empfindlichen“ Kontrakturformen ein elektrischer Mechanismus entscheidend ist. Bei den „anoden-resistenten“ Kontrakturformen sind dagegen außer einer Depolarisation der Membranen noch zusätzliche Veränderungen der gesamten Faserstruktur eingetreten. Nur bei diesen mehr oder weniger irreversiblen, durch Adenosintriphosphorsäure-Zerfall und Muskelstarre gekennzeichneten Schädigungskontrakturen* scheint der — von SZENT-GYÖRGY und H. H. WEBER studierte — Myosin-Adenosintriphosphorsäure-Mechanismus der Verkürzung in Funktion zu treten.

* bzw. bei der Starre-Verkürzung des absterbenden Muskels.

Aus dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Ferdinand-Blum-Institut
für experimentelle Biologie, Frankfurt/M. (Direktor: Prof. Dr. med. R. PRIGGE).

Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Endotoxins der Flexner-Bakterien.

Von

GÜNTHER KRONEBERG und ELLEN PÖTZSCH.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Januar 1952.)

Für die bekanntesten bakteriellen *Toxinbildner* wurde schon bald nach ihrer Entdeckung der tierexperimentelle Nachweis erbracht, daß die von ihnen gebildeten und durch bestimmte Verfahren isolierbaren Gifte im wesentlichen für die klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen der entsprechenden Infektionskrankheiten verantwortlich gemacht werden müssen. In den klassischen Untersuchungen von ROUX und YERSIN¹ wurde dies für das *Diphtherietoxin*, von FABER sowie KITASATO² und später von H. H. MEYER u. Mitarb.^{3, 4, 5} für das *Tetanustoxin* bewiesen.

Wesentlich undurchsichtiger und weniger abgeklärt sind die Verhältnisse bei den *Endotoxinen*, die sich nicht nur bezüglich ihrer chemischen Konstitution und ihrer serologischen Eigenschaften^{6,7}, sondern auch in der Spezifität ihrer Wirkungen grundsätzlich von den Toxinen unterscheiden.

Während man bei einer *Toxinvergiftung* meistens aus den Symptomen und dem pathologisch-anatomischen Bild Rückschlüsse auf die bakterielle Herkunft des Toxins ziehen kann, also eine gewisse *Wirkungsspezifität* besteht, ist dies bei den Endotoxinen nicht der Fall. Es ist deshalb früheren Untersuchern auch nicht gelungen, mit dem Endotoxin im Tierexperiment giftspezifische Veränderungen zu erzeugen oder Krankheitsbilder hervorzurufen, die, abgesehen von Allgemeinsymptomen, der entsprechenden Infektionskrankheit am Menschen vergleichbar wären. Auf Grund dieser Tatsache hat man auch heute noch keine voll beweiskräftige, experimentell gestützte Handhabe, die pathogenetischen Funktionen der Endotoxine ausreichend zu erklären.

Von den pharmakologischen Wirkungen der Endotoxine sind erst in jüngerer Zeit einige näher bekannt und untersucht worden. PRIGGE¹⁸, der das Gift der FLEXNERSchen Ruhrbakterien als Endotoxin identifizierte, erzeugte bei Kaninchen durch subcutane Injektion scharf abgegrenzte und über lange Zeit persistierende Infiltrate, die auf eine unmittelbare Gewebsschädigung zurückgeführt wurden. Histologisch zeigte sich ein chronisch entzündliches Gewebe ohne spezifischen

Befund. DELAFIELD⁸, BOIVIN und MESROBEAU⁹ sowie DENNIS¹⁰ fanden während der Endotoxinintoxikation eine Hyperglykämie, die in eine schwere Hypoglykämie überging. Der Milchsäurespiegel des Blutes ist erhöht, der Gehalt an anorganischen Phosphaten zunächst erniedrigt und später gesteigert. Weiterhin werden Hyperthermie¹¹, Leukopenie¹², Hämorrhagien in implantierten Tumoren¹³ und eine herabgesetzte Endotoxinempfindlichkeit nach Behandlung mit Nebennierenrindenextrakten beschrieben¹⁴. DELAUNAY und BOQUET¹⁵ fanden in umfangreichen Untersuchungen über die Wirkung des Typhus-Endotoxins an Kaninchen und Meerschweinchen u. a. eine anhaltende Arteriolenconstriction in der Haut und dem Mesenterium, die nur von kurzen Dilatationsphasen unterbrochen wurde und mit einer Strömungsverlangsamung in den Capillaren einherging. Der Blutdruck blieb lange Zeit normal und sank erst in der Agonie ab. PRIGGE und KICKSCH¹⁶ sahen nach intravenöser und subcutaner Intoxikation mit SHIGA-KRUSE-Endotoxin ausgeprägte Hyperämie des Darmes und der Mesenterien. Bei subcutaner Injektion großer Endotoxindosen wurde das Unterhautbindegewebe ödematös und teilweise nekrotisch, was auf eine direkte gewebschädigende Wirkung hinweist. LETTERER¹⁷ konnte in gefäßmikroskopischen Untersuchungen am Darmzottenpräparat der Maus in vivo mit FLEXNER-Endotoxin nur dann eine Gefäßdilatation und Peristas in den Darmgefäßen erzeugen, wenn das Gift unmittelbar in die Blutbahn gebracht wurde. Das Aufbringen selbst stärkster Endotoxinkonzentrationen auf die Gefäßaußenwand hatte keinerlei Folgen.

In Untersuchungen über ein aus FLEXNERSchen Ruhrbakterien hergestelltes Endotoxin haben wir unser Hauptinteresse zunächst auf die *Kreislaufwirkungen* gerichtet, da die bisher wenig definierten kollapsartigen Vergiftungserscheinungen einschneidende Kreislaufumstellungen vermuten ließen, deren genauere Kenntnis wenigstens teilweise die komplexen Wirkungen der Endotoxine verständlicher machen würde.

Methodik.

Endotoxingewinnung. Die bakteriologischen und chemischen Arbeiten zur Darstellung des Endotoxins wurden von Frl. Dr. E. HELMERT und Herrn Dr. G. HEY-MANN in der Zweigstelle des Paul-Ehrlich-Institutes in Marburg durchgeführt, worüber von ihnen an anderer Stelle ausführlich berichtet wird²¹.

Die Herstellung des Endotoxins der FLEXNER-Bakterien (0-Form Typus H) erfolgte nach einem ursprünglich von PRIGGE¹⁸ angegebenen und später von PRIGGE und HELMERT¹⁹ verbesserten Verfahren, dessen Vorteil gegenüber der BOIVINSchen Methode²⁰ vor allem in der schonenderen Aufarbeitung und Darstellung eines wägbaren Trockenpräparates liegt. In unseren Versuchen kamen 3 in modifiziertem Aufarbeitungsgang gewonnene Endotoxinpräparate zur Anwendung. Das Prinzip ihrer Herstellung sei der besseren Verständlichkeit wegen hier kurz wiederholt.

1. *Endotoxinpräparat „E.T.II P“*: Der zellfreie Extrakt getrockneter Bakterien wird mit dem gleichen Volumen n/2 Trichloressigsäure gefällt. Die überstehende Lösung, die das ziemlich säurebeständige Endotoxin enthält, wird dialysiert und im Vakuum gefriergetrocknet. Man erhält ein feinflockiges Trockenpräparat.

2. *Endotoxinpräparat „E.T.III“*: Der gleiche Extrakt wie bei 1. wird mit Ammonsulfat unter 80%iger Sättigung gefällt, der Niederschlag in aq. dest. aufgenommen und gegen fließendes Wasser dialysiert. Anschließend Gefriertrocknung wie bei 1.

3. *Endotoxinpräparat „E.T.IV“*: Der Bakterienextrakt wird ohne Fällung direkt dialysiert und danach durch Gefriertrocknung von der Flüssigkeit befreit.

Alle Präparate sind in sterilen, evakuierten Ampullen monatelang haltbar.

Dosierung des Endotoxins. Die verschiedenartige Aufarbeitung des Endotoxins erfolgte in der Absicht, die toxische Fraktion möglichst von ungiftigen Begleitstoffen zu befreien und wirksamere Präparate zu erhalten. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob eventuell auch *qualitative* Wirkungsunterschiede zwischen den einzelnen Präparaten bestehen. Es zeigte sich, daß die Toxizitätsunterschiede der 3 Endotoxine nicht groß genug waren, um auf eine Konzentrierung der toxischen Komponente in der einen oder anderen Fraktion schließen zu können. Auch qualitativ verhielten sich die Präparate völlig gleichartig. Vorversuche an Mäusen ließen jedoch erkennen, daß die Toxizität der einzelnen Herstellungschargen jeder Fraktion nicht immer gleich war und die dosis letalis media (dl_{50}) etwa zwischen 0,3 und 1,0 mg schwankte. Um zu einer für alle Chargen gültigen Dosierungsgrundlage zu gelangen, haben wir das Endotoxin nicht nach Milligramm dosiert, sondern nach der für jede Charge i. v. ermittelten dosis letalis media (dl_{50}) an der Maus. 1 Mäusedosis (MD) = dosis letalis media (dl_{50}) für 15 g schwere Mäuse. Das Endotoxin wurde stets *intravenös* verabfolgt, da die *subcutane* oder *intramuskuläre* Applikation sehr hohe Dosen erfordert und zudem für das zunächst beabsichtigte Studium akuter Wirkungen ungeeignet ist. — Die Versuchstiere waren am Abend vor dem Versuchstage zuletzt gefüttert worden.

Versuche.

1. Toxizität des Endotoxins.

Die Toxizität des Endotoxins bei verschiedenen Tierarten ist aus Tab. 1 zu ersehen.

Die empfindlichsten Tiere sind *Hunde*, bei denen häufig schon 2 bis 3 MD/kg i. v., d. h. wenige Milligramm zu tödlicher Vergiftung führen. *Meerschweinchen* sind resistenter, ebenso *Kaninchen*, die gewöhnlich 15—20 MD/kg i. v., letztere manchmal aber auch bis zu 40 MD/kg brauchen. Bei *Katzen* beträgt die toxische Dosis etwa 30—50 MD/kg. An *Fröschen* traten nach Applikation bis zu 500 MD/kg in den Brustlymphsack keinerlei Vergiftungserscheinungen auf (Wassertemperatur 17°).

Tabelle 1. Toxizität des FLEXNER-Endotoxins.

1 MD = dlm für 15 g schwere Mäuse i. v. bestimmt.

Tierart	MD/kg i. v.	Wirkung
Hund	2—5	tödlich innerhalb 24 Std
	5—10	tödlich innerhalb 6—8 Std
Meerschweinchen	15—30	tödlich innerhalb 24 Std
Kaninchen	15—40	tödlich innerhalb 24 Std
		in Narkose innerhalb 6—10 Std
Katze	30—50	tödlich innerhalb 24 Std
Frosch.	bis zu 500	ohne Wirkung
	(Brustlymphsack)	

Der Verlauf der Vergiftung ist beim Hund am eindrucksvollsten. Schon während der intravenösen Injektion des Endotoxins macht sich eine Erschlaffung der Muskulatur bemerkbar, die Tiere beginnen zu lecken, die Zunge wird blaß. Wenige Augenblicke später ist der Gang ataktisch, die Tiere fallen vorwiegend im Bereich der Hinterextremitäten zur Seite oder bleiben steif und unbeweglich auf einem Fleck stehen. Regelmäßig kommt es zu Erbrechen, Speichelfluß, Urin- oder Kotabgang. Dieses Stadium hält etwa 10—30 min an und geht mehr oder weniger schnell in ein komatöses Stadium über, in dem die Tiere flach und frequent atmen, auf der Seite liegen und zuletzt auf Anruf nicht mehr reagieren. Schließlich wird

die Atmung dyspnoisch, bis etwa 6—8 Std nach der Injektion unter Atemstillstand der Exitus eintritt. Katzen bekommen Durchfall und Speichelfluß sowie eine ausgeprägte Hyperpnoe und sterben im Koma unter Atemstillstand. Bei Kaninchen und Meerschweinchen fällt zu Anfang die zum Teil erhebliche Beschleunigung der Atmung auf. Kaninchen bekommen Durchfall, Meerschweinchen werden zunehmend dyspnoisch, ohne daß es zu Asthma kommt, wie nach Histamin oder im anaphylaktischen Schock.

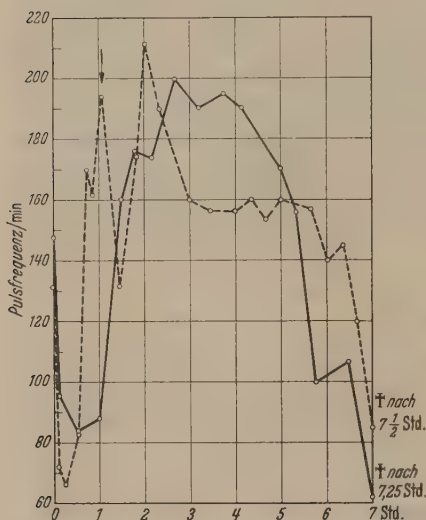


Abb. 1. Wirkung des FLENNER-Endotoxins auf die Pulsfrequenz des Hundes. — Hund, 9 kg; 10 MD/kg Endotoxin II intravenös in 0,9% iger NaCl-Lösung. ---- Hund, 8 kg; Chloralosenarkose 90 mg/kg i. v.; 5 MD/kg Endotoxin IV intravenös in 0,9% iger NaCl-Lösung. Bei ↓ Reinjektion von 5 MD/kg desselben Endotoxins. 1. Stadium: Bradycardie. 2. Stadium: Tachycardie. 3. finales Stadium: Bradycardie.

2. Kreislaufwirkungen.

a) Wirkung auf die Pulsfrequenz. Verfolgt man am Hund die Frequenz des Femoralispulses, so lassen sich nach Injektion toxischer Endotoxindosen 3 Stadien abgrenzen. In Abb. 1 sind sie aus dem Verlauf der Pulskurve zu erkennen. Unmittelbar nach der Injektion am nicht narkotisierten Tier sinkt die Pulsfrequenz von 148/min auf 96/min ab und erreicht nach etwa $\frac{1}{2}$ Std mit

84/min ihren Tiefpunkt. Die Bradycardie schlägt ziemlich plötzlich in eine Tachycardie um, die im Verlauf der nächsten Stunden eine Frequenz von 200/min erreicht und etwa 3—4 Std anhält. Sie geht vor dem Exitus wiederum in eine Bradycardie über, wobei der vorher gespannte, kleine Puls weich und kaum palpabel wird. Den gleichen Verlauf findet man, wie das 2. Versuchsbeispiel in der Abb. 1 zeigt, auch am narkotisierten Hund. Wiederholt man die Endotoxininjektion im Stadium der Tachycardie, so ist der Frequenzabfall geringer und wesentlich flüchtiger.

b) Wirkung auf Blutdruck, Atmung und Milzvolumen.

Methodik. Hund: Chloralosenarkose (80–90 mg/kg i.v.). Blutdruckregistrierung aus der A. femoralis. TRENDLENBURGSche Gegenstromapparatur, Sperrflüssigkeit m/6 Na₂CO₃. Endotoxin-Injektion in die V. femoralis.

Abklemmen der Mesenterialgefäße. Nach Laparotomie werden die Ursprungsstellen der Vasa mesenter. sup. und inf. aufgesucht, zuerst die Arterien, danach die Venen abgeklemmt.

Blutdruck am Kaninchen. Urethannarkose 1,2 g/kg i.m.; Carotidruck. Gegenstromapparatur, Sperrflüssigkeit $\frac{2}{3}$ 0,9%ige NaCl-Lösung + $\frac{1}{3}$ 3,8%ige Na-Citrat-Lösung. Endotoxin-Injektion in die V. jugularis.

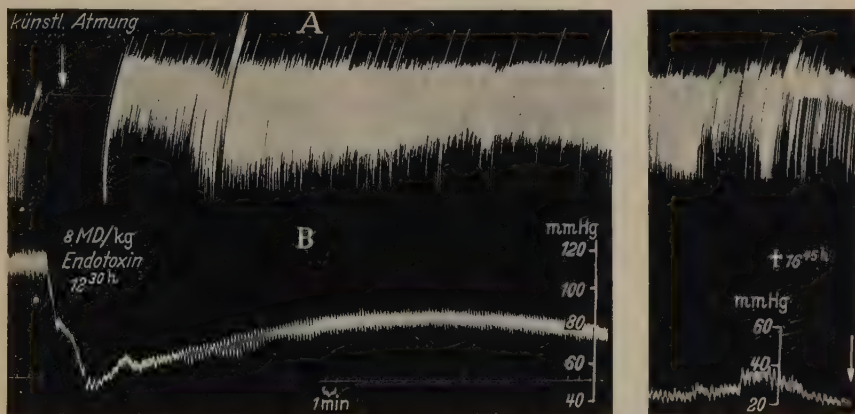


Abb. 2. Blutdruck und Atmung des Hundes nach FLEXNER-Endotoxin. Hund, 9 kg, Chloralose 80 mg/kg i. v. A = Atmung, B = Blutdruck 8 MD/kg Endotoxin II intravenös. Künstliche Beatmung während des Atemstillstandes. Versuchsdauer 4 Std, 15 min. 1. Stadium: Blutdrucksturz, Atemstillstand. 2. Stadium: Erniedrigter Blutdruck, verkleinerte Amplitude, Hyperpnoe. 3. Stadium: Blutdruckabfall, Dyspnoe, Exitus.

Zur Atmungsregistrierung wurde eine MAREYSche Kapsel mit dem Seitenschluß einer Trachealkanüle verbunden.

Das Milzvolumen wurde onkometrisch registriert.

Die Wirkung des Endotoxins auf Blutdruck und Atmung des Hundes geht aus dem in Abb. 2 wiedergegebenen Versuch hervor. Sofort nach der Injektion sinkt der Blutdruck rapide ab, gleichzeitig sistiert die Spontanatmung. Während des Atemstillstandes kommt es zu weiterem Blutdruckabfall und schnellem Exitus, wenn nicht, wie in dem abgebildeten Versuch, sofort künstliche Atmung eingeleitet wird. Die Spontanatmung setzt dann nach einigen Minuten von selbst wieder ein, der Blutdruck erreicht häufig sein ursprüngliches Niveau, in einem Teil der Fälle bleibt er um etwa ein Viertel niedriger. Damit beginnt ein zweites Stadium, das meistens 4–7 Std andauert und durch einen nur wenig gesenkten, ziemlich konstant gehaltenen Blutdruck mit kleiner Amplitude gekennzeichnet ist. Die Atmung ist zeitweise frequent. Das Endstadium der Vergiftung setzt mit manchmal protrahiertem, meistens

aber ziemlich schnellem Blutdruckabfall ein, wobei die Atmung unregelmäßig und schnappend wird und das Tier unter Atemstillstand ad exitum kommt.

Das Verhalten der *Milz* geht aus Abb. 3 hervor. Im 1. Vergiftungsstadium (Abb. 3a), also zu gleicher Zeit, wo Blutdruck und Pulsfrequenz absinken, kommt es zu einer starken *Milzkontraktion*. Im 2. Stadium (Tachycardie, fast normale Blutdruckhöhe) ist der normalerweise nur

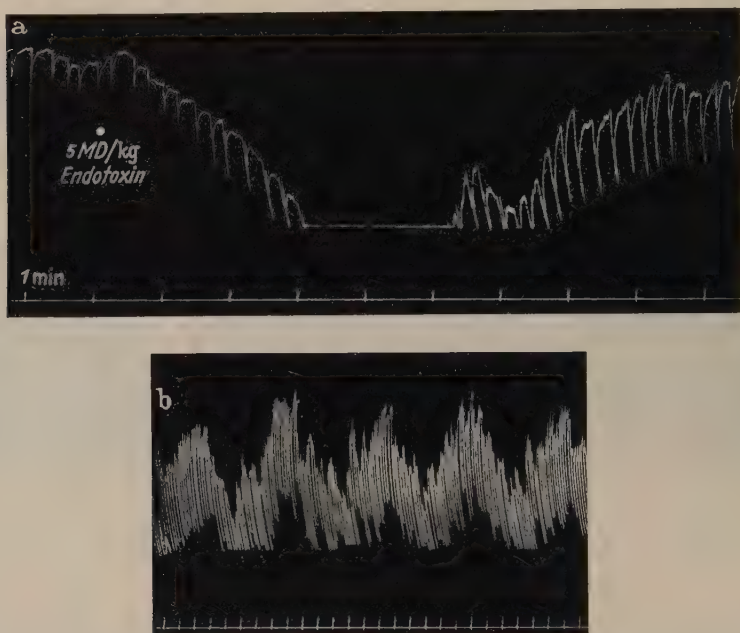


Abb. 3. Milzvolumen des Hundes während der Endotoxinvergiftung. a Unmittelbar nach der i. v. Injektion von 5 MD/kg Endotoxin IV starke Kontraktion der Milz (1. Vergiftungsstadium). b Während des 2. Stadiums intensivierte Konstriktions- und Dilatationsphasen der Milz. Zeitschreibung 1 min. Hund, 16 kg, 90 mg/kg Chloralose i. v.

schwach ausgeprägte Wechsel von Kontraktions- und Dilatationsphasen intensiviert (Abb. 3b). Im Endstadium sind die Volumenschwankungen nur gering.

Beim *Kaninchen* verhielten sich Pulsfrequenz und Blutdruck ähnlich wie beim Hund, jedoch trat schon im 1. Stadium eine erhebliche *Hyperpnoe* auf. Bemerkenswert erscheint im 2. Stadium die excessive Konstriktion der Hautgefäße, die z. B. Blutentnahmen aus dem Kaninchenohr fast unmöglich machte.

c) Einfluß von Atropin und Vagotomie.

Der mit Bradycardie einhergehende Blutdruckabfall des 1. Stadiums ist nach vorheriger Atropinisierung oder Vagotomie entweder deutlich

abgeschwächt oder gänzlich aufgehoben. Am Hund bleibt der Atemstillstand aus. Wie der Versuch in Abb. 4 zeigt, läßt das Endotoxin die Blutdruckhöhe am atropinisierten Kaninchen zunächst fast unverändert, die Amplitude wird jedoch kleiner. Die Atmung ist kurze Zeit frequent und nimmt schnell an Größe ab. In der Mehrzahl der Fälle schien die Versuchsdauer erheblich verkürzt zu sein, wenn auch nicht immer so ausgeprägt wie in dem wiedergegebenen Beispiel. Am vagotomierten Hund ist der sonst obligate Blutdrucksturz nach der Vagusdurchschnei-

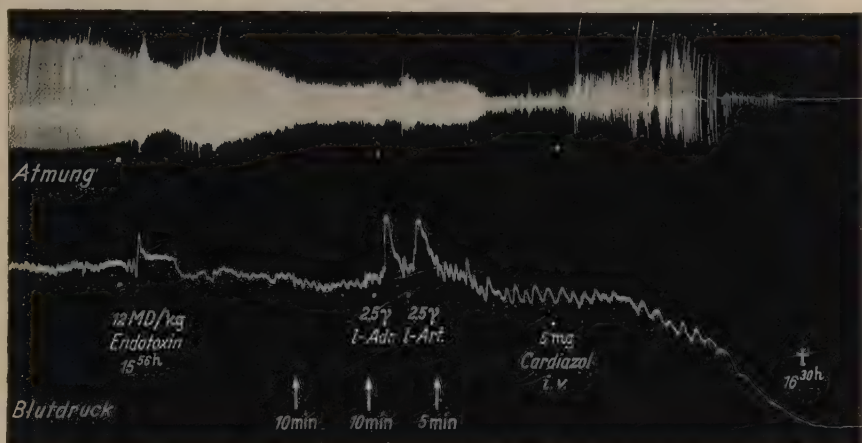


Abb. 4. Atropinisiertes Kaninchen. Blutdruck und Atmung nach 12 MD/kg Endotoxin III. Kaninchen 2,1 kg; Urethannarkose; 2,5 mg/kg Atropin sulf. i. v.; l-Adr. = Adrenalin Hydrochlor.; l-Art. = l-Arterenol Hydrochlori. v.; † Registrierungsstop.

dung wesentlich abgeschwächt, jedoch im Gegensatz zum Kaninchen nicht völlig aufgehoben. Der schnellere letale Ausgang am vagotomierten Tier beruht in der Hauptsache auf der Abkürzung des zweiten Stadiums. Solange der Blutdruck noch nicht endgültig absinkt, bekommt man mit Adrenalin und Arterenol einen prompten Blutdruckanstieg (Abb. 4), im Gegensatz zum letalen Endstadium. Der Fortfall des 1. Stadiums nach Atropin oder Vagotomie läßt annehmen, daß dem Blutdrucksturz und der Bradycardie vorwiegend ein über den Vagus geleiteter, wahrscheinlich reflektorischer Mechanismus zugrunde liegt, wobei allerdings nicht erkenntlich ist, ob der reflexauslösende, vom Endotoxin gesetzte Reiz primär zentral oder peripher rezipiert wird.

Derselbe vagale Mechanismus kann nicht für den finalen Blutdruckabfall im 3. Stadium verantwortlich sein, vielmehr scheint die Ausschaltung des Vagus dessen Entstehung zu begünstigen, da das 2. Stadium nach Vagotomie in der Regel kürzer ist und früher in das 3. Stadium übergeht. Gegen eine Beteiligung des Vagus spricht auch der in Abb. 5 wiedergegebene Versuch. Erniedrigt man den Blutdruck eines

normalen Kaninchens durch faradische Reizung der peripheren Hals-vagusstümpfe, so bewirken 1,5 γ Adrenalin bzw. Arterenol i. v. einen sofortigen Blutdruckanstieg von 23 auf 75 mm Hg. Wird danach dem gleichen Tier eine größere Endotoxindosis verabfolgt und abgewartet, bis der Blutdruck im Endstadium der Vergiftung ein ebenso tiefes Niveau erreicht hat wie vorher unter der Vagusreizung, so haben Adrenalin und

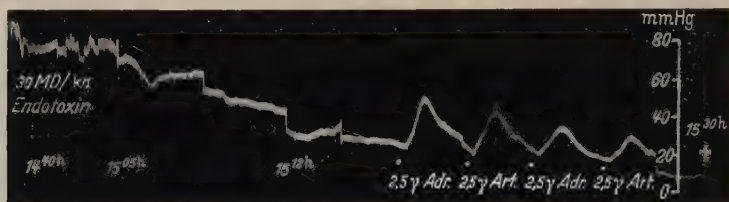


Abb. 5. Abgeschwächte Wirkung von Adrenalin und Arterenol im 3. Vergiftungsstadium. Blutdruck des Kaninchens, 2,6 kg; Urethannarkose; Carotidsdruck; bilat. Vagotomie; Endotoxin III. Adr. = 1-Adrenalin Hydrochlor., Art = 1-Arterenol Hydrochlor. i. v. 30 MD/kg Endotoxin i. v. Fortfall des 1. Stadiums nach Vagotomie. Im 3. Stadium Abschwächung der Adrenalin- und Arterenolwirkung.

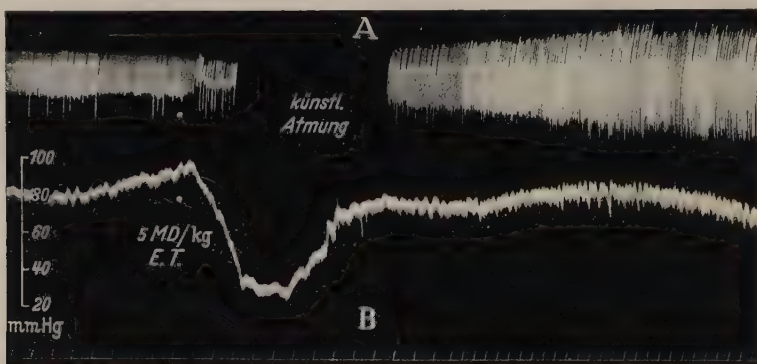


Abb. 6. Blutdruck und Atmung nach Ausschaltung des Mesenterialkreislaufes und der Milz. Hund, 6,5 kg, Chloralosenarkose 80 mg/kg i. v. A = Atmung, B = Blutdruck, E. T. = Endotoxin II i. v. Zeitschreibung 1 min. Abklemmen des Vasa mesenteric. sup. et inf. sowie der Milzgefäße.

Arterenol selbst in größeren Dosen eine deutlich abgeschwächte Blutdruckwirkung (Abb. 5). Es war anzunehmen, daß die verminderte Ansprechbarkeit des Blutdrucks, vor allem in Hinblick auf die geringe Wirkung des Arterenols, dessen pressorischer Effekt vorwiegend auf einer peripheren Vasokonstriktion beruht²², mit einer herabgesetzten Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems in Zusammenhang steht.

d) Ausschaltung des Mesenterialkreislaufes.

Da das Darmgefäßsystem dem Kreislauf große Blutmengen zu entziehen vermag, wirkt sich seine Lähmung für die Aufrechterhaltung eines ausreichenden arteriellen Druckes und des für die Versorgung lebenswichtiger Organe notwendigen Blutvolumens besonders verhängnisvoll

aus. Wir haben in Versuchen an Hunden vor der Endotoxininjektion die großen Mesenterialgefäße abgeklemmt und damit den größten Teil des Darmgefäßsystems vom übrigen Kreislauf abgeschaltet. Auch unter diesen Versuchsbedingungen bewirkt das Endotoxin primär einen Blutdruckabfall und Atemstillstand (Abb. 6). Das zum Tode führende 3. Stadium, das am laparotomierten Tier sonst nach etwa 3—6 Std eintritt, läßt sich durch diesen Eingriff wesentlich hinausschieben. Im Versuch der Abb. 6 war der Blutdruck nach fast 8stündiger Versuchsdauer nur mäßig gesunken und noch intakt, obwohl insgesamt 30 MD/kg Endotoxin gegeben wurden, eine Dosis, bei der Hunde in 3—5 Std mit Sicherheit eingehen. Erst nach Eröffnen der Gefäßklemmen kam es innerhalb kurzer Zeit zu Blutdrucksturz und Exitus. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß auch ohne Endotoxinvergiftung ein über 8 Std abgeschaltetes Darmgefäßsystem an sich schon irreversibel geschädigt ist, so daß es bei der Wiedereröffnung zu tödlichem Blutdruckabfall kommt.

e) Analyse der Kreislaufwirkung.

Obwohl das Verhalten des Blutdruckes und der Pulsfrequenz allein nicht ausreicht, um die vom Endotoxin bewirkten Kreislaufreaktionen zu übersehen, sprechen die bisherigen Ergebnisse dafür, daß es sich im wesentlichen um verschiedenartige *Kollapsformen* handeln muß.

Wir möchten uns bei ihrer Differenzierung an die von DUESBERG und SCHROEDER²³ angegebenen Definitionen halten, nach denen sich die zum Teil verwickelten Reaktionen des Kreislaufes im Kollaps am übersichtlichsten beurteilen und deuten lassen.

DUESBERG und SCHROEDER unterscheiden 3 Kollapsformen: 1. den *Spannungskollaps*, 2. den *Entspannungs- oder reflektorischen Kollaps* und 3. den *febrilen oder paralytischen Kollaps*.

Im *Spannungskollaps* steht die erhöhte Wandspannung des Gefäßapparates im Mittelpunkt der kreislaufmechanischen Veränderungen; die Pulswellengeschwindigkeit und der periphere Gefäßwiderstand sind beträchtlich erhöht, die peripheren Gefäßgebiete können in extremen Fällen durch intensive Constriction der zuführenden Arterien und Arteriolen praktisch abgeschaltet werden, so daß das kreisende Blutvolumen auf die „lebenswichtige Mitte“ konzentriert ist. Die Pulsfrequenz ist erhöht, das Minutenvolumen des Herzens erheblich herabgesetzt und der arterielle Mitteldruck entweder überhaupt nicht oder nur mäßig gesenkt. Mit der Bezeichnung „*Zentralisation des Kreislaufes*“ ist das funktionelle Ziel dieser Kreislaufumstellung zutreffend charakterisiert.

Der *Entspannungs- oder reflektorische Kollaps* bietet ein gerade entgegengesetztes Bild: Die herabgesetzte Pulswellengeschwindigkeit und der niedrige periphere Gefäßwiderstand sind Ausdruck einer allgemeinen Erschlaffung der Gefäßwände. Infolgedessen sinken der systolische und vor allem der diastolische Druck beträchtlich ab. Die peripheren Gefäße, insbesondere auch die arteriovenösen Anastomosen, sind erweitert, das Schlagvolumen ist gesteigert, meist auch das Minutenvolumen, häufig besteht eine Bradykardie.

Im *febrilen Kollaps* ist die Kreislaufeinstellung insofern uneinheitlicher, als entgegen der in den herznahen Gefäßstämmen herrschenden Spannungserhöhung eine Spannungsabnahme und Gefäßweiterstellung in der Peripherie vorherrscht.

Dieses gleichsam „dissoziierte Verhalten“ hat seine wesentliche Ursache in der mit der Erhöhung der Körpertemperatur verbundenen zusätzlichen Kreislaufbelastung. Für unsere Versuche ist das Endstadium des febrilen Kollapses, der *finale paralytische Kollaps*, wichtiger. Er ist dem reflektorischen Gefäßweitenkollaps sehr ähnlich, jedoch nicht wie dieser eine über das parasympathische Nervensystem aktiv induzierte Maßnahme, sondern die Folge einer Gefäßparalyse. Hierbei ist es meistens nicht möglich, zu entscheiden, ob die Gefäßlähmung allein peripher oder auch durch Versagen der zentralen Vasomotoren ausgelöst wird.

An Hand dieser Einteilung lassen sich die bisher ermittelten Kreislaufwirkungen des Endotoxins fast zwanglos als 3 voneinander verschiedene Kollapsformen identifizieren: Das durch Vagotomie oder Atropin hemmbare 1. *Vergiftungsstadium* ist als *reflektorisches Kollaps* anzusprechen. Die langanhaltende Tachycardie, der nur wenig erniedrigte arterielle Druck und besonders die verkleinerte Blutdruckamplitude im 2. *Stadium* sprechen für das Vorliegen eines *Spannungskollapses*. Die experimentellen Befunde im 3. *Stadium* — irreversibler, durch Vagotomie oder Atropin nicht zu beeinflussender Blutdruckabfall, abgeschwächte Blutdruckwirkung von Adrenalin und Arterenol sowie Verzögerung seines Eintritts durch Abschaltung des Darmgefäßsystems — hatten eine Lähmung des peripheren Gefäßsystems wahrscheinlich gemacht. Das 3. Stadium dürfte daher mit einem *paralytischen Kollaps* identisch sein.

Die *zeitliche Länge des Spannungskollapses* scheint vorwiegend von der vegetativ-nervösen Ausgangslage abzuhängen. Auf Grund des abgekürzten Verlaufes nach Atropin oder Vagotomie kann man annehmen, daß eine zusätzliche Erhöhung der an sich schon verstärkten Sympathicuserregung den Übergang in die Gefäßlähmung begünstigt. Eventuell liegen ähnliche Ursachen dem *jahreszeitlich* verschiedenen Kollapsverlauf zugrunde. Am Kaninchen war der Spannungskollaps zwischen Januar und April deutlich kürzer als bei späteren Versuchen im Sommer.

Zur Erweiterung der bisherigen Ergebnisse haben wir die Endotoxinwirkung kreislaufanalytisch am wachen Hund gemeinsam mit Herrn W. SCHROEDER und Herrn E. STEIN vom Institut für animalische Physiologie* nach WEZLER-BÖGER²⁴ unter Benutzung der von SCHROEDER²⁵ entwickelten Methode zur fortlaufenden Kreislaufregistrierung untersucht.

Nach kleinen Endotoxindosen, z. B. 0,5 MD/kg i. v. zeigte sich im Verlauf der nächsten Stunden eine nur geringgradige Kreislaufzentralisation mit etwas gesteigertem diastolischen Druck und verkleinerter Blutdruckamplitude, die sich am nächsten Tage wieder normalisiert hatte. Bei höherer Dosierung ließen sich die Ergebnisse unserer Blutdruckversuche am narkotisierten Tier sowie vor allem auch die darauf

* Herrn Prof. Dr. K. WEZLER, Direktor des Institutes für animalische Physiologie der Universität Frankfurt/M., sowie Herrn Prof. Dr. W. SCHROEDER und Herrn Dr. E. STEIN danken wir verbindlichst für die freundliche Unterstützung.

fußende Einordnung in die von DUESBERG und SCHROEDER beschriebenen Kollapsformen bestätigen.

In dem in Tab. 2 wiedergegebenen Versuch kam es schon $\frac{1}{2}$ min nach der Injektion von 1,5 MD/kg Endotoxin als Zeichen des beginnenden *reflektorischen Kollapses* zu rapidem Blutdruckabfall. Der diastolische Druck sinkt schneller als der systolische und erreicht mit 10 bis 20 mm Hg extrem niedrige Werte. Die Pulsfrequenz ist 4 min nach Injektion von 105 auf 84/min gesunken, die Pulswellengeschwindigkeit von 5,6 auf 4,8 m/sec. Die enorme Erschlaffung des Gefäßapparates wird durch den stark erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand angezeigt, der von 4600 auf 1100, d. h. auf weniger als $\frac{1}{4}$ des Ausgangswertes abfällt. Die Verdoppelung des Schlagvolumens von 17 cm³ auf 34 cm³ ermöglicht trotz der Bradycardie eine Steigerung des Minutenvolumens. 14 min später sind bereits deutliche Anzeichen für den Übergang des reflektorischen Kollapses in den *Spannungskollaps* vorhanden. Hierfür sprechen besonders die *erhöhte Pulswellengeschwindigkeit* und das *reduzierte Minutenvolumen*. Der elastische und periphere Gefäßwiderstand nähern sich den Normalwerten, Blutdruck und Pulsfrequenz sind erniedrigt. Infolge der erheblichen Beanspruchung des Versuchstieres konnte eine weitere Kreislaufuntersuchung erst 1 $\frac{1}{2}$ Std später durchgeführt werden. Der Femoralispuls war zwar noch palpabel, jedoch so gespannt und klein, daß eine Registrierung zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit nicht mehr möglich war. Die Messung des Aortendruckes in der Carotisschlinge genügte andererseits, um die für den *Spannungskollaps* typische Kreislaufstellung zu demonstrieren. Die Pulsfrequenz ist auf 240/min, d. h. um mehr als das Doppelte des Normalwertes angestiegen; RR =

Tabelle 2. Wirkung von 1,5 MD/kg i.v. Endotoxin IV am wachen Hund.

Kreislaufanalyse nach WEZLER-BÖGER zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion.

	Vor Injektion	1 $\frac{1}{2}$ min	4 min	10 min	20 min	120 min
Frequenz (pro Minute)	105	84	84	84	90	240
Aortendruck (mm Hg)	135/82	65/15	64/18	68/34	95/44	92/62
Mitteldruck (mm Hg)	104	36	37	48	65	75
Schlagvolumen (cm ³)	17	—	34	—	18	—
Minutenvolumen (cm ³)	1770	—	2820	—	1560	—
Elastischer Gefäßwiderstand $\left(\frac{\text{dyn}}{\text{cm}^5}\right)$	8200	—	3620	—	7870	—
Peripherer Gefäßwiderstand $\left(\frac{\text{dyn sec}}{\text{cm}^5}\right)$	4600	—	1100	—	3420	—
E'/W	1,78	—	3,2	—	2,3	—
Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta-Iliaca (m/sec)	5,6	—	4,8	—	6,0	—

92/62; die Blutdruckamplitude hat sich somit fast um die Hälfte verringert, während der arterielle Mitteldruck nur um etwa 29% abgesunken ist. — Das als paralytischer Kollaps angesehene Endstadium ließ sich aus den angegebenen technischen Gründen nicht erfassen.

f) Dekapitiertes Kaninchen.

Am dekapitierten Kaninchen ist das Endotoxin ohne Wirkung. Die wiederholte Verabfolgung großer Dosen hatte außer einem kurzen, durch die Flüssigkeitszufuhr bedingten Injektionseffekt auch nach 6—10stündiger Versuchsdauer keine Blutdruckänderungen zur Folge.

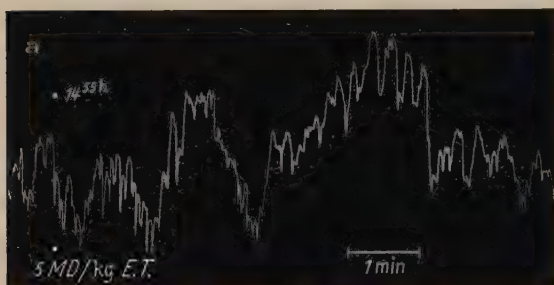


Abb. 7. Endotoxinwirkung auf den Hundedarm *in situ*. Hund, 8 kg, Chloralosenarkose. 5 MD/kg Endotoxin IV i. v. (E. T.). a Im reflektorischen Kollaps vorübergehend Tonuserhöhung. b Endphase des Spannungskollapses. Erhöhung des Tonus und Verstärkung der Peristaltik. Zeitschreibung 1 min.

3. Darmwirkungen.

a) *Darm des Hundes in situ*: Im reflektorischen Kollaps setzt eine geringe Tonuserhöhung ein, die jedoch bei weitem nicht das Maß dessen erreicht, was auf Grund der abundanten parasympathischen Reaktion von Atmung und Kreislauf zu erwarten wäre (Abb. 7a). Im Spannungskollaps sind Darmmotorik und Darmtonus normal. Gegen Ende des Spannungskollapses, wenn der Blutdruck zu sinken beginnt und der paralytische Kollaps einsetzt, kommt es zu verstärkter Peristaltik und Tonusanstieg (Abb. 7b)*.

b) *Isolierter Meerschweinchendarm*: Am isolierten Darm ist das Endotoxin ohne Wirkung. Die Ansprechbarkeit auf *Acetylcholin*, *Histamin*, *Adrenalin* und *Arterenol* ist unverändert. Selbst nach 24stündigem Kontakt zwischen Darm und Endotoxin *in vitro* zeigten sich sowohl in der Motorik als auch in der Ansprechbarkeit gegenüber den genannten Stoffen keinerlei Unterschiede zu Kontrollversuchen. Auch der isolierte *Kaninchenuterus* reagierte nicht auf Endotoxin.

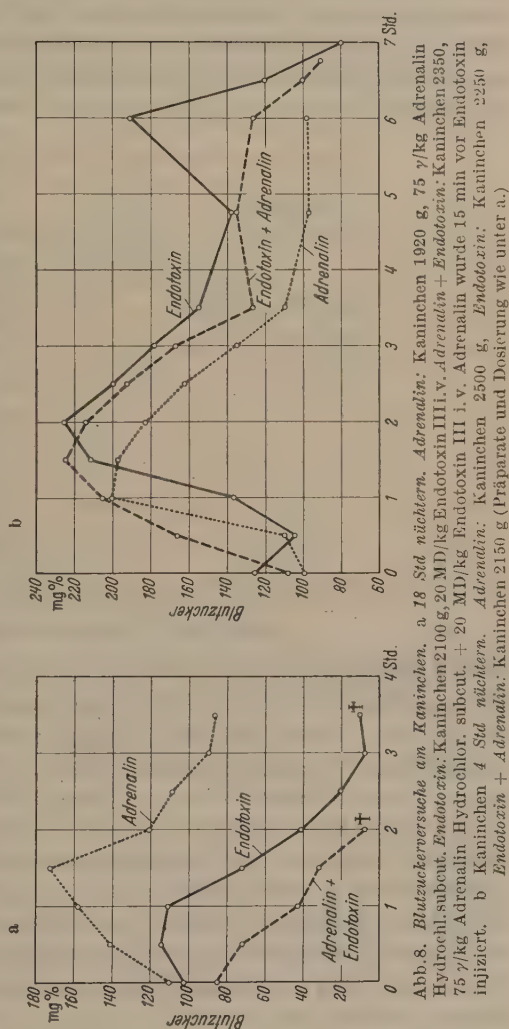
* Über pathologisch-anatomische Darmveränderungen siehe S. 228.

4. Wirkung auf den Blutzucker.

Die Wirkung des Endotoxins auf den Blutzucker ist im wesentlichen vom Fütterungszustand der Versuchstiere abhängig. 18—36 Std nüchterne Kaninchen reagieren wie im Versuch der Abb. 8a nur mit einem geringen Blutzuckeranstieg,

dem schnell eine bis zu extrem niedrigen Werten fortschreitende Hypoglykämie folgt. Vorherige subcutane Adrenalininjektion führt zu noch schnellerem Blutzuckersturz und bereits nach 2 Std zum Exitus, während Adrenalin allein gegeben auch am nüchternen Tier den obligaten Blutzuckeranstieg bewirkt. An nicht nüchternen Kaninchen steigt der Blutzucker in der 2.—3. Std nach der Injektion auf über 200 mg% an. Zusätzlich verabfolgtes Adrenalin hatte keine eindeutige Verstärkung der Hyperglykämie — im Sinne einer Addition der Einzelwirkungen — zur Folge. Im Versuch der Abb. 8b stimmt die maximale Höhe des Blutzuckers nach zusätzlicher Adrenalininjektion mit der nach alleiniger Endotoxinapplikationsogar völlig überein. Im Stadium der Blutzuckersteigerung traten sowohl bei nüchternen wie bei nicht nüchternen Tieren deutliche

Zeichen des Spannungskollapses auf (Tachycardie, frequente Atmung, kleiner gespannter Puls). Die Höhe des Blutzuckeranstieges wie auch seine Dauer sind trotz konstanter Versuchsbedingungen (gleiche Dosierung, Fütterung, Umgebungstemperatur, Körpergewicht und Rasse) größeren individuellen Schwankungen unterworfen als z.B. nach Adrenalin.



5. Wirkung auf die Rectaltemperatur.

Hund und *Katze* zeigten nach einer mehrstündigen Latenzperiode, während der die Rectaltemperatur etwas absinkt, einen deutlichen Temperaturanstieg, dem plötzlich ein Temperatursturz folgte (Abb. 9). Bei *Kaninchen* traten Temperaturanstiege zwischen $0,5-1^{\circ}\text{C}$ auf, ein Teil der Tiere reagierte viele Stunden überhaupt nicht und bekam erst mit beginnender Agonie eine Hypothermie. Demgegenüber kam es beim *Meerschweinchen* schon 10–30 min nach der intravenösen Endotoxin-

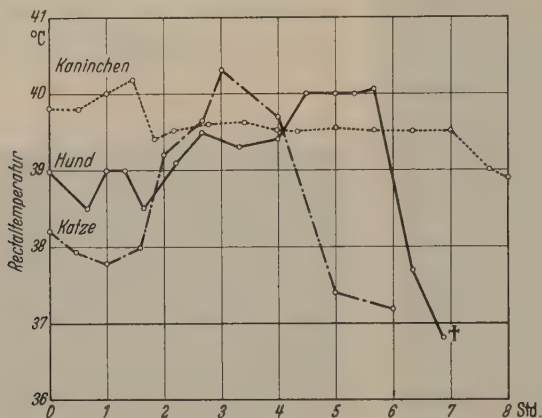


Abb. 9. Wirkung des Endotoxins auf die Rectaltemperatur von Hund, Katze und Kaninchen. Kaninchen: 2,1 kg, 20 MD/kg Endotoxin IV i. v. Hund: 9 kg, 9,4 MD/kg Endotoxin III i. v. Katze: 3 kg, 50 MD/kg Endotoxin III i. v.

verabfolgung zu schnellem Abfall, der nach 1–2 Std Tiefstwerte unter 35° erreichte. Häufig bleibt die Hypothermie bis zum Exitus bestehen, der jedoch erst nach 10–24 Std eintritt. In anderen Fällen steigt die Temperatur, wie im Versuch der Abb. 10, auf subnormale Werte an, ohne daß die Tiere jedoch den Versuch überleben. Gibt man vor der Endotoxininjektion und 2 Std danach eine größere *Adrenalindosis* intramuskulär, läßt sich der Temperatursturz hemmen (Abb. 10). In einer größeren Anzahl von Versuchen zeigte sich, daß die einmalige Adrenalininjektion nicht genügt, sondern eine Reinjektion zur Aufrechterhaltung des Hemmungseffektes notwendig ist. Im Gegensatz zu Adrenalin erwies sich *Arterenol* in blutdruckäquivalenter Dosierung als unwirksam. Wir hatten vielmehr den Eindruck, daß der Temperatursturz bei Kombination von Endotoxin und *Arterenol* forciert ablief und die Tiere schneller ad exitum kamen. *Avil* und *Rutin* waren ebenfalls ohne Einfluß.

Bemerkungen zu den Versuchsergebnissen.

Die Versuche haben gezeigt, daß man mit dem *Endotoxin der FLEXNER-Bakterien* mehrere charakteristische Kollapsformen hervorrufen kann.

In den kreislaufanalytischen Untersuchungen erwies sich das erste Vergiftungsstadium als *reflektorischer Kollaps*, in welchem ein gesteigerter Erregungszustand des parasympathischen Nervensystems als Ursache des nahezu tödlichen Blutdruckabfalls und des Atemstillstandes beim Hund angesehen wurde. Die Parasympathicuserregung scheint allerdings vorwiegend auf das Herz und das Gefäßsystem beschränkt zu sein. Denn der relativ geringe Tonusanstieg des Darms widerspricht der Annahme eines überall gleichmäßig gesteigerten „Tonus“ des parasympathischen Systems.

Unsere Versuche geben keine Auskunft darüber, an welcher Stelle der reflektorische Kollaps ausgelöst wird. Die Ergebnisse am vagotomierten Tier weisen darauf hin, daß der größte Teil der Reflexbahnen im Vagus verläuft. Noch nicht abgeschlossene Versuche an Kaninchen lassen erkennen, daß bei *subocipitaler* oder *intracerebraler* Injektion des Endotoxins der reflektorische Kollaps nicht auftritt. Man muß vielleicht an einen ähnlichen, von peripheren Rezeptoren ausgelösten Reflexmechanismus denken, wie er dem *BEZOLD-JARISCH-Reflex*²⁶ zugrunde liegt. Dem würde auch nicht der Befund

am Hund widersprechen, daß sich der reflektorische Kollaps bei dieser Tierart nur hemmen, nicht aber wie beim Kaninchen völlig aufheben läßt; denn *KRAUSE*²⁷ hat kürzlich am Beispiel der *Veratrins* wahrscheinlich gemacht, daß der *BEZOLD-JARISCH-Reflex am Hund* nicht allein über den Vagus verläuft, sondern auch über vasodilatatorische Zentren des Rückenmarkes.

Die im *Spannungskollaps* auftretende *Kreislaufzentralisation* besitzt in der Tachycardie und der Spannungszunahme des Gefäßsystems charakteristische Zeichen einer verstärkten Sympathicuserregung, die sich jedoch — ebenso wie im Reflexkollaps das parasympathische Übergewicht — vorwiegend am Gefäßsystem manifestiert. So kommt es z. B. am Hund nicht, wie man vielleicht annehmen könnte, zu einer Hemmung

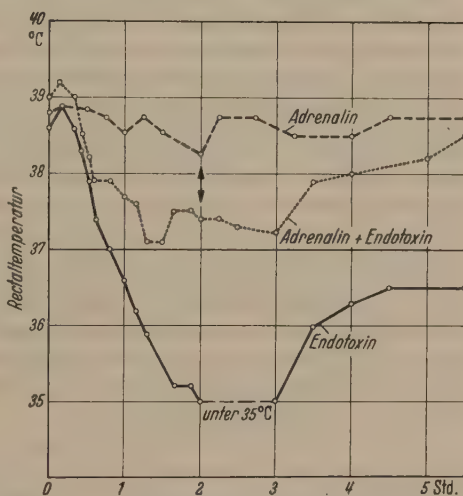


Abb. 10. Rectaltemperatur des Meerschweinchens. Adrenalin: 15 min vor und 2 Std nach Versuchsbeginn 200 γ /kg Adrenalin Hydrochlor. i. m. Meerschweinchen 330 g. Endotoxin: 20 MD/kg Endotoxin III i. v. Meerschweinchen 320 g. Adrenalin + Endotoxin: 200 γ /kg Adrenalin Hydrochlor. i. m. 15 min vor und 2 Std nach 20 MD/kg Endotoxin III i. v. Meerschweinchen 330 g. $\uparrow$ 2. Adrenalininjektion. Zimmertemperatur 19° C.

der Darmmotorik. Gegen Ende des Spannungskollapses sind die Darmbewegungen sogar vorübergehend verstärkt.

Über das Verhalten der *Gefäße* im Kollaps geben neuere Untersuchungen von ZWEIFACH und CHAMBERS²⁸ eine Reihe interessanter Aufschlüsse, die geeignet sind, den auf Grund der kreislaufanalytischen Ergebnisse angenommenen hämodynamischen Veränderungen in der Peripherie erhöhte Beweiskraft zu verleihen. Im hämorrhagischen und traumatischen Kollaps entwickeln sich zwei vasculäre Reaktionsstadien, die mit dem Auftreten vasoconstrictorischer bzw. vasodilatatorischer Substanzen im Blut einhergehen. In der ersten sogenannten *kompensatorischen* bzw. *hyperreaktiven Kollapsphase*, die bei geeigneten therapeutischen Maßnahmen reversibel ist, wird der physiologischerweise vorhandene Wechsel zwischen Constriction und Dilatation der Metarteriolen und präcapillären Sphincteren im Hundemesenterium („Vasomotion“) erheblich intensiviert. Dadurch, daß die Dilatationsphasen der präcapillären Sphincteren abgekürzt sind, gelangt der überwiegende Teil des strömenden Blutes ohne Passieren der Capillaren über arterio-venöse, capillarähnliche Querverbindungen (sogenannte „preferential channels“) direkt in den venösen Rückstrom. Die starke Kontraktion der Arteriolen, deren Durchmesser von 30μ auf 20μ abnimmt, erklärt den erhöhten peripheren Widerstand. Die Capillaren enthalten zwar teilweise Blut, werden jedoch so langsam durchströmt, daß vor allem mit zunehmender Länge des Kollapses peristaseähnliche Bilder auftreten. Es bedarf wohl keiner weiteren Erörterungen, daß aller Wahrscheinlichkeit nach der kreislaufanalytisch charakterisierte „*Spannungskollaps*“ von DUESBERG und SCHROEDER im wesentlichen mit dem aus gefäßmikroskopischen Befunden abgeleiteten „*hyperreaktiven Stadium*“ von ZWEIFACH und CHAMBERS identisch ist.

Daß auch im *Endotoxin-Kollaps* prinzipiell gleiche Gefäßreaktionen auftreten, läßt sich aus den Ergebnissen DELAUNAYS²⁹ ersehen, der nach *Typhusendotoxin* ebenfalls eine verstärkte Vasomotion beschreibt.

Beim Übergang des hyperreaktiven Kompensationsstadiums in das *irreversible Dekompensationsstadium* läßt die Vasomotion allmählich nach, bis die endgültige Erschlaffung der präcapillären Sphincteren das Abfließen des Blutes in die Capillaren gestattet, wo der Blutstrom praktisch stagniert. Die Arteriolen sind erweitert und zeigen eine herabgesetzte Ansprechbarkeit gegenüber Adrenalin, der venöse Rückstrom wird zunehmend langsamer und träge. Hier handelt es sich offensichtlich um die periphere Manifestation des *finalen paralytischen Kollapses*.

Für die weiteren Wirkungen des Endotoxins, unter denen insbesondere die *pathologisch-anatomischen Darmveränderungen* ins Auge fallen, scheint den kollapsbedingten hämodynamischen Veränderungen eine erhöhte Bedeutung zuzukommen. Wir machten die Beobachtung, daß die Hyperämie und das Ödem der Dünndarmschleimhaut des Hundes immer dann besonders intensiv hervortraten, wenn ein *längerer Spannungskollaps* bestanden hatte, während sie bei kürzerem Versuchsverlauf nur angedeutet waren. Die schwarz-rot verfärbte, mit dicken Schleimbelägen überzogene Mucosa bot im ersten Fall häufig das makroskopische Bild einer hochakuten katarrhalischen Entzündung. Zuweilen bestanden flache Epitheldefekte. Die Veränderungen scheinen beim *Hund* besonders intensiv ausgeprägt zu sein, im Prinzip aber mit den von PRIGGE und KICKSCH¹⁶ beim *Meerschweinchen* und *Kaninchen* gefundenen

übereinzustimmen. Daß es sich hierbei nicht allein um eine gefäßwand-schädigende Eigenwirkung des Endotoxins im Sinne eines „Nekrose-giftes“ oder einer „Protoplasmanoxe“ handeln kann, erhellt die Tatsache, daß wir — in Übereinstimmung mit LETTERER¹⁷ — keinerlei *in vitro*-Wirkungen nachweisen konnten. In Untersuchungen von C. DITTMAR³⁰, Georg-Speyer-Haus, verhielt sich das Endotoxin gegenüber Gewebekulturen verschiedenster Herkunft (embryonales Leber-, Herz- und Gehirngewebe) völlig indifferent. Auch einzellige Organismen sind absolut resistent, wie orientierende Stoffwechselversuche an *Trypanosomen* zeigten*. In gleicher Richtung sind auch die erwähnten negativen Versuche an isolierten Organen und am dekapierten Kaninchen zu werten. Subcutan verabfolgtes Endotoxin hatte an Meerschweinchen und Kaninchen keine makroskopisch erkennbare Lokalwirkung, was auch LETTERER betont. Schließlich bestärkt die fehlende Toxizität des Endotoxins am Frosch die Vermutung, daß höher differenzierte nervöse Zentren für die volle Ausbildung der Endotoxinwirkung notwendig sind, und zwar jene Zentren, die auf das Zustandekommen des Kollapses, insbesondere des *Spannungskollapses*, einen maßgeblichen Einfluß besitzen.

Die Wirkung des Endotoxins auf den *Blutzucker* steht in Zusammenhang mit dem Kollapsverlauf. Während der *Hyperglykämie* fanden sich deutliche Anzeichen eines bestehenden *Spannungskollapses*, während die terminale *Hypoglykämie* mit den Symptomen eines *paralytischen Kollapses* einherging.

DELAUNAY¹⁵ macht eine Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark für den Blutzuckeranstieg verantwortlich, zumal DENNIS³¹ während der Endotoxinvergiftung eine Abnahme der Chromierbarkeit des Markgewebes fand und auf eine Adrenalinverarmung schloß. Die Ergebnisse unserer Blutzuckerversuche sind mit dieser Ansicht nicht völlig in Einklang zu bringen. Denn erstens reagiert das *nüchterne* Kaninchen auf Endotoxin außer einem geringen initialen Anstieg mit einem Blutzuckerabfall, während Adrenalin im Kontrollversuch auch am Hungertier den Blutzucker in die Höhe treibt; zweitens müßte die Blutzuckerwirkung des Endotoxins, falls sie allein auf eine Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren zurückzuführen wäre, durch zusätzlich verabfolgtes Adrenalin verstärkt werden. Das ist nach unserem Versuch jedoch nicht der Fall. Auch der Blutzuckersturz wird durch Adrenalin nicht gehemmt.

Gegen eine Beteiligung der Nebennieren sprechen Befunde HOUSSAYS³², daß die Kollapshyperglykämie auch an adrenaletomierten Tieren auftritt. KOEPEL³² zeigte kürzlich, daß sich die Endotoxinhyperglykämie nicht mit einem Sympathicolum hemmen läßt, während dies für Adrenalinkontrollversuche zutrifft.

Man muß die *Endotoxinhyperglykämie* wohl vorwiegend, wenn nicht ausschließlich als *Kollapssymptom* ansehen, wobei allerdings über den Mechanismus ihrer Entstehung nur wenig experimentell belegte Vorstellungen existieren. Wir glauben, daß die Richtung der Blutzucker-

* Herrn Dr. H. PEDAL, Paul-Ehrlich-Institut, danken wir für die freundliche Durchführung dieser Versuche.

reaktion — Hyperglykämie-Hypoglykämie — wesentlich von dem *Glykogenvorrat der Leber* abhängt. (Gegensatz zwischen Hungertier und gefüttertem Tier.) Auch der Kollapsverlauf als solcher scheint mit dem Leberglykogengehalt in Zusammenhang zu stehen, sonst wäre die Tatsache unverständlich, daß die Hungertiere nicht nur sehr schnell hypoglykämisch werden, sondern auch relativ schnell im paralytischen Kollaps eingehen. Eine Identität mit der „febrilen Hyperglykämie“ wird dadurch widerlegt, daß wir beim Kaninchen bei den angewandten Endotoxindosen wenn überhaupt, dann nur sehr geringe pyrogene Effekte gesehen haben. Beim Hund und bei der Katze waren die Temperaturanstiege deutlich, so daß anzunehmen ist, daß zumindest am wachen Hund, je nach der individuellen Reaktion, vorübergehend ein febriler Kollaps durchschritten wird, der in das gefäßparalytische Endstadium übergeht.

Der prompte *Temperaturabfall beim Meerschweinchen* würde eher im Sinne eines schnell einsetzenden Gefäßweitenkollapses sprechen, zumal Adrenalin die Hypothermie zu hemmen vermag. Andererseits ist dann die Beobachtung unverständlich, daß Arterenol den Zustand des Tieres verschlimmert, was eher das Vorliegen eines Spannungskollapses vermuten läßt, dessen Intensität durch das gefäßkonstriktorisch wirkende Arterenol noch verstärkt wird.

Zusammenfassung.

1. Mit einem aus FLEXNERSchen *Ruhrbakterien* hergestellten *Endotoxin* lassen sich mit toxischen Dosen am Hund und am Kaninchen *3 verschiedene Kollapsformen* erzeugen: Unmittelbar nach der intravenösen Injektion des Bakteriengiftes kommt es zu einem kurzdauernden *reflektorischen Kollaps*, dem sich ein über mehrere Stunden anhaltender *Spannungskollaps* anschließt. Dieser geht im Endstadium der Vergiftung in einen letalen *paralytischen Kollaps* über.

2. Folgende experimentelle Ergebnisse haben zur Identifizierung der Kollapsstadien geführt:

a) In dem als reflektorischen Kollaps angesprochenen *1. Vergiftungsstadium* kommt es zu *Blutdrucksturz*, *Bradycardie* und beim narkotisierten Hund zum *Atemstillstand*. Kreislaufanalytische Untersuchungen am wachen Hund ergaben ein *Absinken der Pulswellengeschwindigkeit* im Aorta-Iliacarohr, einen *Abfall des peripheren Widerstandes* auf $\frac{1}{4}$ des Ausgangswertes sowie eine *Verminderung des elastischen Gefäßwiderstandes*. Nach *Atropin* oder *Vagotomie* fällt das erste Vergiftungsstadium beim Kaninchen aus, beim Hund wird es deutlich abgeschwächt. Der reflektorische Kollaps wird durch Ausschaltung des Mesenterialkreislaufes nicht beeinflusst.

b) Im 2. *Vergiftungsstadium* entwickelt sich eine extreme *Zentralisation des Kreislaufes* mit *Tachycardie*, mäßig *erniedrigtem arteriellen Mitteldruck*, *kleiner Blutdruckamplitude* und einem *erhöhten peripheren Gefäßwiderstand*. Es wird deshalb als *Spannungskollaps* angesehen. Am vagotomierten oder atropinisierten Kaninchen ist der Spannungskollaps häufig verkürzt. Bei Sommerkaninchen hält er länger an als bei Wintertieren.

c) Für das Vorliegen eines *paralytischen Kollapses* im 3. *Vergiftungsstadium* sprechen der vom Parasympathicus unabhängige *Blutdruckabfall*, die herabgesetzte *Ansprechbarkeit des Blutdrucks gegenüber Adrenalin und Arterenol* sowie die *Verzögerung des letalen Ausgangs durch Abbinden der Mesenterialgefäße*.

3. Die *Milz* wird im *reflektorischen Kollaps* kontrahiert, im *Spannungskollaps* ist der rhythmische Wechsel zwischen Dilatation und Kontraktion intensiviert. Der *Darm des Hundes in situ* zeigt im Reflexkollaps einen geringen Tonusanstieg und vermehrte Peristaltik. Im Spannungskollaps bleiben die Darmbewegungen normal, während beim Übergang des Spannungskollapses in den paralytischen Kollaps die Motorik und der Tonus zeitweise erhöht sind.

4. Am dekapitierten Kaninchen sowie am isolierten Darm und Uterus ist das Endotoxin ohne Wirkung.

5. Am Kaninchen besitzt das Endotoxin eine charakteristische *Blutzuckerwirkung*: *Hungertiere* reagieren nach geringgradiger Hyperglykämie mit einem schnellen *Blutzuckersturz*. *Gefütterte Tiere* zeigen eine langanhaltende *Hyperglykämie*, die erst nach mehreren Stunden in Hypoglykämie übergeht.

6. Bei toxischer Dosierung kommt es nur bei *Hund und Katze* zu einem Anstieg der Rectaltemperatur um $1-1\frac{1}{2}^{\circ}\text{C}$. Bei Kaninchen bleibt die Temperatur bis zur prämortalen Hypothermie fast unverändert. *Meerschweinchen* bekommen Temperaturstürze auf Werte unter 35° , die durch größere Adrenalindosen gehemmt werden können. Arterenol, Avil und Rutin haben keinen Hemmungseffekt.

7. Die Zusammenhänge zwischen der Kollapswirkung des Endotoxins mit seinen weiteren pharmakologischen Eigenschaften und *enterotropen Wirkungen* werden besprochen.

Literatur.

- ¹ ROUX, E., et A. YERSIN: Ann. Inst. Pasteur **2**, 629 (1888). — ² FABER, K.: Berl. Klin. Wschr. **1890**, 717. — KITASATO: Z. Hyg. **10**, 267 (1891). — MEYER, H. H., u. FRED. RAMSON: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **49**, 369 (1903). — ⁴ FRÖHLICH, A., u. H. H. MEYER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **79**, 55 (1916). — ⁵ MEYER, H. H., u. O. LOEWI: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. Festschr. **1908**.

355. — ⁶ Übersicht bei DOERR, R.: Die Antigene. Wien: Springer 1948. — ⁷ HALLAUER, C.: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. **5**, 122 (1942). — ⁸ DELAFIELD, M. E.: Brit. J. Exper. Path. **15**, 130 (1934). — ⁹ BOIVIN, A., et L. MESROBEANU: C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 273 (1934). — ¹⁰ DENNIS, E. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **42**, 553 (1939). — ¹¹ Co TUI, D. HOPE, M. H. SCHRIFT and J. POWERS: J. Labor. a. Clin. Med. **29**, 58 (1944). — ¹² DENNIS, E. W., and H. SENEKJIAN: Amer. J. Hyg. **30**, 103 (1939). — ¹³ ZAHL, P., and S. H. HUTNER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **52**, 116 (1943). — ¹⁴ LEWIS, L. A., and I. H. PAGE: J. Labor. a. Clin. Med. **31**, 1325 (1946). — ¹⁵ DELAUNAY, A., P. BOQUET, J. LEBRUN, Y. LEHOULT et M. DELAUNAY: J. Physiol. et Path. gén. **40**, 89 (1948). — BOQUET, A., DELAUNAY, Y. LEHOULT et J. LEBRUN: Ann. Inst. Pasteur **74**, 136 (1948). — DELAUNAY, A., J. LEBRUN et M. DELAUNAY: C. r. Acad. Sci. Paris **224**, 1595 (1947). — ¹⁶ PRIGGE, R., u. L. KICKSCH: Z. Immun.forsch. **101**, 370 (1942). — ¹⁷ LETTERER, E.: Virchows Arch. **312**, 673 (1944). — ¹⁸ PRIGGE, R.: Z. Hyg. **105**, 488 (1926). — ¹⁹ PRIGGE, R., u. E. HELMERT: Z. Hyg. **127**, 54 (1947). — ²⁰ BOIVIN, A., et L. MESROBEANU: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 490 (1933); **114**, 307 (1933). — ²¹ HELMERT, E., u. G. HEYMAN: Festschr. 40jähr. Best. Ferdinand-Blum-Institut Frankfurt/M. (im Druck). — ²² HOLTZ, P.: Klin. Wschr. **1950**, 145. — ²³ DUESBERG, R., u. W. SCHROEDER: Pathophysiologie u. Klinik der Kollapszustände. Leipzig: Hirzel 1944. — ²⁴ WEZLER, K., u. A. BÖGER: Erg. Physiol. **41**, 292 (1939). — ²⁵ SCHROEDER, W.: Arch. Kreislfrsch. **15**, 24, 33 (1949). — ²⁶ JARISCH, A., u. H. RICHTER: Klin. Wschr. **1939**, 185. — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **198**, 158 (1941). — ²⁷ KRAUSE, D.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **213**, 516 (1951). — ²⁸ ZWEIFACH, W. B., R. E. LEE, C. HYMAN and R. CHAMBERS: Ann. Surg. **120**, 232 (1944). — ZWEIFACH, W. B., R. G. ABELL, R. CHAMBERS and G. H. A. CLOWES: Surg. etc. **80**, 593 (1945). — ²⁹ DELAUNAY, A.: siehe unter 15. — ³⁰ DITTMAR, C.: persönl. Mitt. — ³¹ DENNIS, E. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **42**, 553 (1939). — ³² HOUSSAY, B. A., and E. A. MOLINELLI: Amer. J. Physiol. **77**, 184 (1926). — ³³ KOEPEL, H.: Diss. Göttingen 1950.

Dozent Dr. GÜNTHER KRONEBERG, Mannheim-Waldhof, Sandhoferstraße 116.

Aus dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Ferdinand-Blum-Institut
für experimentelle Biologie, Frankfurt/M. (Direktor: Prof. Dr. med. R. PRIGGE).

Über die Toxizität des FLEXNER-Endotoxins und den Endotoxinkollaps an thyroxinbehandelten Mäusen.

Von

GÜNTHER KRONEBERG und ELLEN PÖTZSCH.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Januar 1952.)

Ein aus FLEXNER-Bakterien hergestelltes Endotoxinpräparat hatte sich in vorangehenden Untersuchungen¹ als typisches Kollapsgift erwiesen, mit dem man beim Hund und Kaninchen verschiedene Kollapsformen erzeugen kann. Unmittelbar nach der intravenösen Injektion des Bakteriengiftes kam es zu einem durch Vagotomie oder Atropin hemmbaren *Reflexkollaps*, nach kurzer Zeit folgte ein über mehrere Stunden anhaltender *Spannungskollaps*, der schließlich in einen *paralytischen Kollaps* überging. Wir hatten darauf hingewiesen, daß der Versuchsverlauf beim *Kaninchen* im Winter und Frühjahr (Januar—April) kürzer war als bei Sommertieren (Juni—Juli). Die zeitliche Differenz zeigt sich vor allem in einer unterschiedlichen Dauer des Spannungskollapses, der im Sommer wesentlich länger anhielt als im Winter.

Wir haben die Frage geprüft, ob das Schilddrüsenhormon an der Entstehung dieser jahreszeitlich bedingten Schwankungen der Endotoxinwirkung ursächlich beteiligt sein könnte, da im Winter bzw. bei niedriger Außentemperatur eine verstärkte Schilddrüsentätigkeit einsetzt².

Vergleichsversuche an normalen und thyroxinvorbehandelten Kaninchen ließen erkennen, daß der Spannungskollaps bei den vorbehandelten Tieren in der Mehrzahl der Fälle wesentlich kürzer war als bei Normaltieren. Um zu statistisch verwertbaren Ergebnissen zu kommen, haben wir in weiteren Versuchen an *Mäusen* die Toxizität des Endotoxins an normalen und thyroxinvorbehandelten Tieren verglichen sowie die individuellen Absterbezeiten und die mittleren Absterbebeschwindigkeiten ermittelt.

Versuche.

Methodik: Zur Vorbehandlung der Versuchstiere — Gewicht 18—20 g — wurden wie in früheren Versuchen³ 3 Tage 1mal täglich 4 γ /g Thyroxin „Roche“ subcutan verabfolgt, am 4. Tage wurde pausiert, am 5. Tage kamen die Tiere morgens in den Toxizitätsversuch. Das Kontrollkollektiv erhielt entsprechende Volumina aq. dest. subcutan. Bei den nach PRIGGE und SCHÄFER⁴ durchgeführten *Toxizitätsbestimmungen* erhielten 7 Gruppen zu je 10 Tieren das Endotoxin in

physiologischer Kochsalzlösung intravenös in geometrisch ansteigenden Dosen. Vorbehandelte und Normaltiere wurden gruppenweise alternierend gespritzt. Absterbezeit 72 Std.

Für die Bestimmung der individuellen *Absterbezeiten* erhielten 84 thyroxin-vorbehandelte und 100 Kontrollmäuse eine gleiche höhere Endotoxindosis, bei der nach Vorversuchen eine etwa 100%ige Letalität zu erwarten war. Bei jedem Tier wurde die Zeit zwischen Endotoxin-Injektion und Exitus registriert (*Absterbezeit*).

Als *Endotoxin* verwandten wir 2 aus FLEXNER-Ruhr-Bakterien (0-Form vom Typus H) dargestellte Präparate, deren Aufarbeitung prinzipiell der von PRIGGE und HELMERT⁵ angegebenen Methode entsprach und von HELMERT und HEYMANN⁶ an anderer Stelle beschrieben wird. Im ersten Toxizitätsversuch wurde das Präparat E.T.III genommen, das man durch Fällung des zellfreien Bakterienextraktes mit Ammonsulfat erhält, im zweiten Toxizitätsversuch sowie auch im Absterbezeitversuch das Präparat E.T.IV, ein nativer, nach Dialyse gefriergetrockneter zellfreier Bakterienextrakt. Beide Präparate hatten sich in pharmakologischen Versuchen qualitativ als gleich wirksam erwiesen. — Die Versuche wurden im Juli und August durchgeführt.

Toxizitätsversuche.

In Abb. 1 sind die Dosis-Wirkungskurven des 1. Toxizitätsversuches wiedergegeben, die sich im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz als Geraden darstellen. Man erkennt daraus, daß die Endotoxinempfindlichkeit der Thyroxintiere bei allen geprüften Dosierungen etwa doppelt so

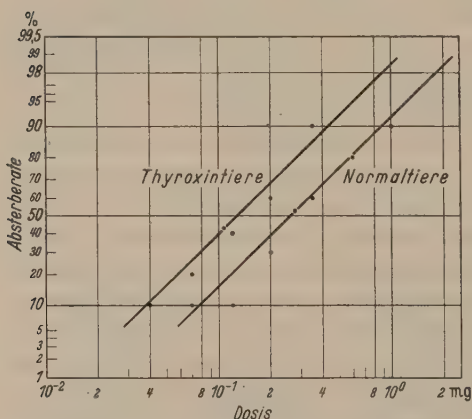


Abb. 1. Toxizität des FLEXNER-Endotoxins III i. v. an normalen und mit Thyroxin vorbehandelten Mäusen. Dosis-Wirkungsgeraden. Die Toxizität des Endotoxins ist nach Thyroxinbehandlung etwa um das Doppelte erhöht.

groß ist wie bei den Kontrolltieren; beide Kurven verlaufen parallel (R Kontrollen = $2,42 \pm 0,513$; R Thyroxintiere = $2,44 \pm 0,659$). Die dosis letalis media (dl_{50}) beträgt, wie aus Tab. 1 ersichtlich, bei den Kontrollen 0,258 mg, bei den mit Thyroxin vorbereiteten Tieren 0,127 mg. Das Toxizitätsverhältnis ist also 1:2,03 ($\times 1,3$). Sein Kehrwert ist gleich der 2,7fachen Potenz des Fehlerfaktors 1,3; damit beträgt die Wahrscheinlichkeit dafür, daß der errechnete Unterschied zwischen den beiden dl_{50} -Werten nur zufallsbedingt ist, weniger als 1%.

Die Signifikanz des Toxizitätsanstieges geht noch deutlicher aus dem zweiten Versuch hervor. Wie die in Tab. 1 aufgeführten Werte zeigen, beträgt die dl_{50} für dieses weniger toxische Endotoxinpräparat (E. T. IV)

bei den Normaltieren 0,615 mg, bei den mit Thyroxin vorbehandelten Tieren hingegen 0,11 mg. Der Kehrwert des Toxizitätsverhältnisses 5,59 übertrifft die 5. Potenz seines Fehlerfaktors (1,37), so daß der Unterschied statistisch gesichert ist. Die Dosiswirkungskurven dieses Ver-

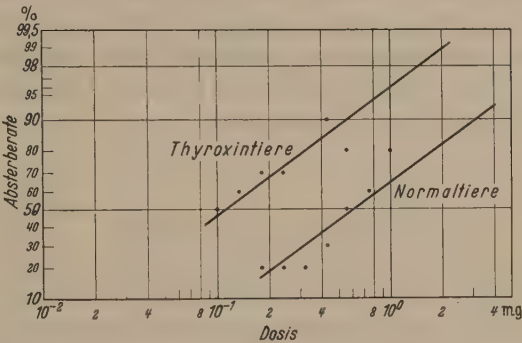


Abb. 2. Toxizität des FLEXNER-Endotoxins IV i. v. an normalen und mit Thyroxin vorbehandelten Mäusen. Dosis-Wirkungsgeraden. Toxizitätsverhältnis etwa 1:5.

suches verliefen nicht völlig parallel wie im vorangehenden. Da jedoch ihre Richtungsunterschiede nicht signifikant waren, wurde durch die Berechnung von $\bar{R}$ eine mittlere Steilheit bestimmt, die zur Aufstellung der in Abb. 2 wiedergegebenen Geraden führte.

Tabelle 1. Mittlere letale Dosen von FLEXNER-Bakterien-Endotoxin intravenös an normalen und thyroxinvorbehandelten weißen Mäusen.
Zahlen in Klammer = Fehlerfaktor. Absterbezeit 72 Std.

Präparat	dl ₅₀ Kontrolltiere in mg	dl ₅₀ Thyroxintiere in mg	Toxizitätsverhältnis dl ₅₀ Kontrolltiere: dl ₅₀ Thyroxintiere	Anzahl der Tiere
Endotoxin,,E.T.III“	$\times$ 0,258 (:1,19)	$\times$ 0,127 (:1,21)	$\times$ 1 : 2,03 (:1,3)	2 $\times$ 70
Endotoxin,,E.T.IV“	$\times$ 0,615 (:1,25)	$\times$ 0,11 (:1,25)	$\times$ 1 : 5,59 (:1,37)	2 $\times$ 70

Absterbezeit und Absterbegeschwindigkeit.

Da unsere Fragestellung vor allem die zeitliche Dauer der Endotoxinvergiftung betraf, wurde in einem weiteren Versuch die Absterbezeit der Versuchstiere gemessen; denn nach den Ergebnissen unserer Blutdruckversuche an hyperthyreoidisierten Kaninchen war zu erwarten, daß die Abkürzung des Spannungskollapses zu einem schnelleren Absterben der thyroxinvorbehandelten Mäuse führen mußte.

In Abb. 3 sind die Absterberaten der zu einer bestimmten Zeit gestorbenen Tiere im Wahrscheinlichkeitsnetz eingetragen. Von dem *Normalkollektiv* (100 Tiere) starben die ersten Tiere (7%) in der 3. Stunde

nach der Endotoxininjektion. Nach insgesamt 54 Std waren 97% gestorben, 3 Tiere überlebten den Versuch. Entsprechend der großen Variationsbreite verläuft die Absterbekurve der Normaltiere lang und abgeflacht. Demgegenüber sind die Absterbezeiten der *Thyroxinmäuse* erheblich herabgesetzt. Nach 10 Std sind von ihnen bereits 90% gestorben, von den Normaltieren zur gleichen Zeit noch nicht 40%. Der Kurvenverlauf ist infolgedessen wesentlich steiler und zeugt von einer

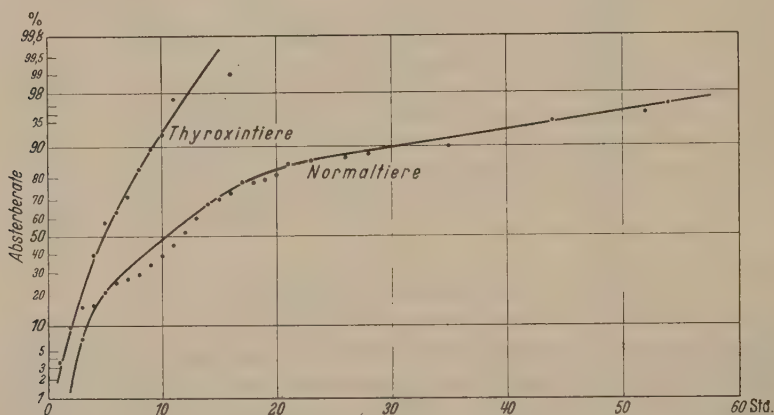


Abb. 3. Absterbezeiten nach 1,8 mg/15 g Endotoxin IV i. v. *Thyroxintiere*: 84 Mäuse, 3 Tage Vorbehandlung mit 4 γ /g Thyroxin subcut. *Normaltiere*: 100 Kontrollmäuse ohne Thyroxinvorbehandl.

verringerten Variationsbreite der individuellen Absterbezeiten. Die unterschiedliche Reaktion der beiden Tiergruppen müßte außerdem in einer erheblichen Differenz zwischen den *mittleren Absterbezeiten* zum Ausdruck kommen. Da jedoch von den Normaltieren 3 Mäuse den Versuch überstanden, ihre Absterbezeit also nicht meßbar war, ließ sich diese Gegenüberstellung nicht durchführen. Wir haben statt dessen die von PRIGGE eingeführte „*mittlere Absterbegeschwindigkeit*“^{6a} der beiden Kollektive berechnet und miteinander verglichen, wobei für die 3 überlebenden Mäuse eine Absterbezeit ∞ angenommen wurde (Absterbegeschwindigkeit = Kehrwert der Absterbezeit).

Die Berechnung der mittleren Absterbegeschwindigkeit erfolgte nach der Formel:

$$\frac{\sum_i (f_i \cdot x_i)}{n},$$

worin f_i die Anzahl der im i -ten Stundenintervall gestorbenen Tiere, x_i die dem i -ten Zeitintervall entsprechende Absterbegeschwindigkeit und n die Gesamtzahl der verwandten Tiere bedeuten.

Danach errechnet sich die mittlere Absterbegeschwindigkeit für die Normaltiere mit 0,11 ($\pm 0,09$), die der Thyroxintiere mit 0,23 ($\pm 0,18$).

Der Kehrwert dieser Zahlen (harmonisches Mittel, PRIGGE^{6a}) gibt eine Möglichkeit zur Beurteilung der durchschnittlichen Absterbezeiten; denn der mittleren Absterbegeschwindigkeit 0,11 entspricht eine durchschnittliche Absterbezeit von $\frac{1}{0,11} = 9,1$ Std, der mittleren Absterbegeschwindigkeit 0,23 entspricht eine durchschnittliche Absterbezeit von $\frac{1}{0,23} = 4,35$ Std. Die vorbehandelten Tiere sterben also im Durchschnitt etwa doppelt so schnell wie die Kontrolltiere. Der Unterschied ist signifikant, da die Differenz der mittleren Absterbegeschwindigkeiten (0,12) 6mal so groß ist wie ihr mittlerer Fehler (0,02).

Besprechung der Ergebnisse.

a) Der Verlauf der Absterbekurven in der Abb. 3 läßt erkennen, daß die *Variationsbreite* der Absterbezeiten bei den Thyroxintieren kleiner ist als bei den Normaltieren. Der biologische „Faktor“, der die normale Variabilität bedingt, dürfte infolgedessen durch die Wirkung des Thyroxins verändert werden. Dieser „Faktor“ könnte der *Spannungskollaps* sein, dessen Länge bei den einzelnen Tieren größeren individuellen Schwankungen unterworfen ist. In einem *Tierkollektiv* wirkt sich diese Tatsache dahin aus, daß die individuellen Absterbezeiten über eine größere Zeitspanne verteilt sind. Wird jetzt der Spannungskollaps durch die Wirkung des Thyroxins abgekürzt, was um so ausgeprägter der Fall zu sein scheint, je länger er an Normaltieren dauert, so reduziert sich auch bezüglich der Absterbezeiten die Variationsmöglichkeit des Kollektivs, weil die Absterbezeit $t = 0$ nicht unterschritten werden kann.

Nach diesen Überlegungen lassen sich die Verkürzung der Absterbezeit und die Reduzierung ihrer Variationsbreite an dem mit Thyroxin vorbehandelten Mäusekollektiv wohl als die Folgen eines kürzeren Spannungskollapses deuten. Damit bestätigen sich auch die erwähnten Versuchsergebnisse am Kaninchen, die zu den statistischen Untersuchungen geführt hatten.

b) Die *kreislaufdynamischen Veränderungen* bei der Hyperthyreose bestehen nach WEZLER⁷ in der Hauptsache in einer mit Frequenzsteigerung verbundenen Erhöhung des Herzminutenvolumens und in einer erheblichen Herabsetzung der peripheren Gefäßwiderstände. Die Kreislaufsteigerung übertrifft bei weitem das Maß dessen, was auf Grund der Stoffwechselsteigerung zu erwarten wäre (PARADE⁸, BÖGER und WEZLER⁹). BÖGER und WEZLER⁹ führen die bei der Thyreotoxikose stets zu beobachtende Senkung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz¹⁰ auf eine Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit und die Verkürzung der mittleren Kreislaufzeit zurück. Sie deuten diese Befunde dahin, daß die Stoffwechselsteigerung der Gewebe eine Folge der erhöhten Umlauf- und

Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ist und gleichsam eine Anpassungsmaßnahme an die veränderte Kreislaufdynamik darstellt.

Wenn eine solche Kreislaufsituation zwangsweise — in unserem Fall durch die Einwirkung des Endotoxins — in eine Zentralisation umschlägt und mit der Spannungs- und Widerstandserhöhung des Gefäßsystems sowie durch die Verkleinerung des Minutenvolumens ein plötzliches Absinken der peripheren Durchblutung einsetzt, so muß der auf ein erhöhtes Sauerstoffangebot eingestellte Zellstoffwechsel nachhaltiger geschädigt werden als ein an normale Kreislaufbedingungen angepaßter Stoffwechsel. Das Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf wird größer sein und die Hypoxie schneller zu anoxämischen Veränderungen führen.

Der relativ anaerobe Charakter des Zellstoffwechsels im Kollaps¹¹ sowie das Auftreten von Substanzen, die die Ansprechbarkeit der Gefäße gegen vasoconstrictorische Reize herabsetzen¹³, machten es wahrscheinlich, daß die kreislaufbedingte Anoxämie der Gewebe zur Freisetzung gefäßwirksamer bzw. gefäßschädigender Stoffe führt. SHORR und ZWEIFACH¹⁴ haben in ausgedehnten *in-vivo*- und *in-vitro*-Untersuchungen den Nachweis erbracht, daß die im Dekompensationsstadium des Kollapses auftretenden gefäßlähmenden Substanzen „VDM“ (vaso-depressor-material) nur unter Sauerstoffmangel bzw. überwiegend anaeroben Stoffwechselbedingungen aus der Leber und Muskulatur in den Kreislauf abgegeben werden. Sie sind nicht identisch mit *Histamin*, *Kalium*, *Acetylcholin*, *Adenylsäure* oder *Kallikrein*, haben aber große Ähnlichkeit mit dem von MAZUR und SHORR¹⁵ beschriebenen Ferritin.

Es ist anzunehmen, daß in dem gegen Hypoxie wesentlich empfindlicheren hyperthyreotischen Organismus¹⁶ die durch Sauerstoffmangel hervorgerufenen Stoffwechselveränderungen viel früher und intensiver auftreten und zu einem schnelleren Übergang des Spannungskollapses in das gefäßparalytische Endstadium der Endotoxinvergiftung führen. Die Komplexität der Endotoxinwirkung läßt allerdings vermuten, daß noch andere Faktoren, wie z. B. die verringerte Reservekraft des Herzens bei der Hyperthyreose, eine Rolle spielen.

Zusammenfassung.

1. Ein aus FLEXNERSchen Ruhrbakterien gewonnenes Endotoxin ist an thyroxinvorbehandelten Mäusen 2- bzw. 5mal toxischer als an Normaltieren.

2. Die Absterbegeschwindigkeit nach tödlicher Endotoxinintoxikation ist bei thyroxinbehandelten Mäusen etwa doppelt so groß wie beim Kontrollkollektiv.

3. Die erhöhte Absterbegeschwindigkeit wird auf Grund von Kollapsversuchen an thyroxinbehandelten Kaninchen mit einem abgekürzten Spannungskollaps zu erklären versucht.

Die Bedeutung der hyperthyreotischen Stoffwechsel- und Kreislaufveränderungen für den Kollapsverlauf wird erörtert.

Herrn Dipl.-Mathematiker W. SCHULZ vom Paul-Ehrlich-Institut danken wir für die Hilfe bei der Auswertung der Versuchsergebnisse.

Literatur.

- ¹ KRONEBERG, G.: Verh. Dtsch. Ges. f. Hyg. u. Mikrobiol., Münster 1951. — Festschrift 40jähr. Best. Ferdinand-Blum-Institut, Frankfurt/M. 1951. (im Druck). — KRONEBERG, G., u. E. PÖTZSCH: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **216**, 213 (1952). — ² ADLER, L.: Pflügers Arch. **164**, 1 (1916). — DEMPSEY, E. W., and E. B. ASTWOOD: Endocrinology **32**, 509 (1943). — ROE, J. H., and M. O. COOVER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **75**, 818 (1950). — ³ KRONEBERG, G., u. F. HÜTER: Klin. Wschr. **29**, 649 (1951). — KRONEBERG, G.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **216**, 240 (1952). — ⁴ PRIGGE, R., u. W. SCHÄFER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **191**, 281 (1939). — ⁵ PRIGGE, R., u. E. HELMERT: Z. Hyg. **127**, 54 (1947). — ⁶ HELMERT, E., u. G. HEYMANN: Festschrift 40jähr. Best. Ferdinand-Blum-Institut Frankfurt/M. 1951 (im Druck). — ^{6a} PRIGGE, R.: Klin. Wschr. **1941**, 663. — ⁷ WEZLER, K., u. A. BÖGER: Erg. Physiol. **41**, 292 (1939). — ⁸ PARADE, G. W.: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg. Bad Nauheim 1936. — ⁹ BÖGER, A., u. K. WEZLER: Z. exper. Med. **102**, 134 (1937). — ¹⁰ BANSL, H. W.: Dtsch. med. Wschr. **1931/II**, 1860. — ¹¹ ENGEL, F. L.: J. Mt. Sinai Hospit. **12**, 152 (1945). — ¹² WILHELMI, A. E., and C. N. H. LONG: Ann. New York Acad. Sc. **49**, 605 (1948). — ¹³ SHORR, E., B. W. ZWEIFACH and R. F. FURCHGOTT: Science (Lancaster, Pa.) **102**, 489 (1945). — Ann. New York Acad. Sc. **49**, 571 (1948). — ¹⁴ SHORR, E., B. W. ZWEIFACH u. a.: Circulation **3**, 42 (1951). — ¹⁵ MAZUR, A., and E. SHORR: Federation Proc. **8**, 228 (1949). — J. of Biol. Chem. **176**, 771 (1948). — ¹⁶ ASHER, L., u. H. STREULI: Biochem. Z. **87**, 359 (1918). — ASHER, L., u. M. DURAN: Biochem. Z. **106**, 254 (1920). — DE QUERVAIN, F., u. Mitarb.: Schweiz. med. Wschr. **1923**, 1.

Dozent Dr. G. KRONEBERG, Mannheim-Waldhof, Sandhoferstr. 116.

Aus dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Ferdinand-Blum-Institut für experimentelle Biologie, Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. med. R. PRIGGE).

Über den Einfluß des Thyroxins auf die Wirkungen von Adrenalin und Arterenol*.

Von

GÜNTHER KRONEBERG.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Januar 1952.)

Die funktionellen Beziehungen zwischen der *Schilddrüse* und dem *Nebennierenmark* beruhen nach unseren heutigen Kenntnissen weniger auf einer gegenseitigen Beeinflussung der Hormonbildung und Hormonsekretion, sondern vorwiegend auf einem Synergismus der Hormone selbst. Dafür sprechen z. B. die verstärkten Wirkungen des Adrenalins an einem mit Schilddrüsenextrakten oder Thyroxin vorbehandelten Tier sowie die verminderte Ansprechbarkeit auf Adrenalin nach Thyreoid-ektomie.

Die für die Schilddrüsenüberfunktion charakteristischen Veränderungen des oxydativen Stoffwechsels sowie des Kreislaufes, die den Wirkungen des Adrenalins weitgehend entsprechen, wären dann nicht allein auf die Eigenwirkung des Schilddrüsenhormons zurückzuführen, sondern zum Teil vielleicht auch auf die verstärkten Wirkungen körpereigenen Adrenalins. —

Solange Adrenalin als der alleinige Wirkstoff und Erregungsüberträger des sympathischen Nervensystems galt, ließ sich auch die erhöhte sympathische Erregbarkeit bei Hyperthyreosen mit der Vorstellung einer Sensibilisierung des an den Nervenendigungen freiwerdenden Adrenalins vereinbaren. Die in den letzten Jahren von P. HOLTZ¹ u. Mitarb. sowie von U. S. v. EULER² erbrachten experimentellen Belege über die Existenz eines zweiten sympathischen Wirkstoffes — *Arterenol* oder *Nor-Adrenalin* —, der sowohl die Funktion eines Erregungsüberträgers an bestimmten sympathischen Nerven³ als auch die eines selbständigen Hormons des Nebennierenmarkes⁴ ausübt, machen eine Revision dieser Vorstellungen insofern notwendig, als wenigstens ein Teil der sympathischen Erregungseffekte nicht mehr den Wirkungen des Adrenalins, sondern

* Herrn Prof. Dr. med. Peter HOLTZ zum 50. Geburtstag am 6. 2. 1952.

Über die Versuchsergebnisse wurde auf der 18. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft vom 31. 8. bis 3. 9. 1951 in Mainz berichtet.

dem Arterenol zugeschrieben werden muß. Da somit die sympathische Innervation zum Teil, wahrscheinlich sogar zum größten Teil eine „arterenergische“⁵ sein dürfte, erschien es von Interesse, die Beeinflussbarkeit der *Arterenolwirkung* durch *Thyroxin* zu untersuchen.

Eine Klärung der Beziehungen zwischen der Arterenol- und Thyroxinwirkung erschien außerdem wünschenswert, weil aus den zur Zeit im Paul-Ehrlich-Institut durchgeführten *Arbeiten*^{5a} über das *Endotoxin* der FLEXNER-Bakterien hervorgeht, daß der vom Endotoxin hervorgerufene Spannungskollaps bei hyperthyreotischen Tieren anders verläuft als bei Normaltieren. Da der Spannungskollaps im Hinblick auf den Kreislauf Ausdruck eines erhöhten sympathischen Erregungszustandes zu sein scheint, könnte sein Verlauf durch eine bei der Hyperthyreose einsetzende Wirkungsänderung der sympathischen Effektorsubstanzen Adrenalin oder Arterenol nachhaltig beeinträchtigt werden.

In vergleichenden Versuchen haben wir den Einfluß einer Vorbehandlung mit Thyroxin auf die Toxizität des Adrenalins und Arterenols an weißen Mäusen, auf die Blutdruckwirksamkeit an Kaninchen und auf die inhibitorische Wirksamkeit der beiden Sympathicusstoffe am isolierten Meerschweinchenrectum geprüft.

Versuche.

Methodik.

Toxizitätsbestimmungen: In 2 Versuchsreihen von je 280 Mäusen eines Kollektivs — Gewicht 18–22 g — wurde die Hälfte der Tiere 3 Tage mit tägl. 4 γ /g Thyroxin subcutan vorbehandelt. Die andere Hälfte (Kontrollen) erhielt das gleiche Flüssigkeitsvolumen aq. dest., am 5. Tag wurde die Toxizitätsprüfung vorgenommen. Jeweils 7 Gruppen zu 10 Tieren erhielten die zu prüfende Substanz — Adrenalin oder Arterenol — in geometrisch ansteigenden Dosen. Absterbezeit: 2 Std. Zur Ermittlung der dl_{50} wurden nach der Methode von PRIGGE und SCHÄFER⁶ für Adrenalin und Arterenol Wahrscheinlichkeitskurven berechnet, die sich im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz als Geraden darstellen: $(y - \bar{y}) = R(x - \bar{x})$. Hierin bedeuten: x den Dosislogarithmus; y die Anzahl der Wahrscheinlichkeitseinheiten, die der x entsprechenden Absterbequote zugeordnet sind; $\bar{x}$ und $\bar{y}$ die Koordinaten des „Schwerpunktes“ der Geraden; R die Steilheit der Geraden. Der Logarithmus der dl_{50} ist dann

$$x = \bar{x} + \frac{y - \bar{y}}{R} \quad \text{für } y = 0.$$

Blutdruckversuche: Kaninchen erhielten 4–5 Tage tägl. 1 mg/kg Thyroxin subcutan. Das Wirkungsverhältnis Adrenalin zu Arterenol am Blutdruck der vorbehandelten Tiere wurde mit dem an Normaltieren verglichen. Narkose: Urethan 1,3 g/kg. Druckmessung in der A. carotis, Injektion in die V. jugularis. TRENDLENBURGSche Gegenstromapparatur; Sperrflüssigkeit: $\frac{2}{3}$ 0,9%ige NaCl-Lg. + $\frac{1}{3}$ 3,8%ige Na-Citrat-Lösung.

Isoliertes Meerschweinchenrectum: Vorbehandlung der Versuchstiere; 4–6 Tage 1 mg/kg Thyroxin subcutan. Isoliertes Rectum in der Anordnung nach MAGNUS. Tyrodelösung, Temp. 37°. Inhalt des Versuchsgefäßes 25 cm³.

Präparate: Suprarenin „Höchst“, 1-Arterenol hydrochlorid „Höchst“, Thyroxin „Roche“.

1. Die Toxizität von Adrenalin und Arterenol an normalen und mit Thyroxin vorbehandelten Mäusen.

Eine Übersicht über die Ergebnisse unserer an insgesamt 560 Mäusen durchgeführten Toxizitätsversuche gibt die Tab. 1, welche die Werte der mittleren letalen Dosen für Adrenalin und Arterenol an normalen und thyroxinvorbehandelten Tieren enthält.

Tabelle 1. Toxizität von l-Adrenalin und l-Arterenol subcutan an normalen und mit Thyroxin vorbehandelten Mäusen.

Mittlere letale Dosen (dl_{50}) Zahlen in Klammern = Fehlerfaktor.

	Kontrolltiere dl_{50}	Thyroxintiere dl_{50}	Verhältnis dl_{50} Thyroxintiere zu dl_{50} Kontrolltiere
Versuch Nr. 1.			
l-Adrenalin γ/g . . .	4,98 $\times$ (:1,04)	3,42 $\times$ (:1,06)	1:1,46 $\times$ (:1,073)
l-Arterenol γ/g . . .	8,2 $\times$ (:1,11)	7,64 $\times$ (:1,14)	1:1,07 $\times$ (:1,18)
Versuch Nr. 2.			
l-Adrenalin γ/g . . .	5,45 $\times$ (:1,029)	3,43 $\times$ (:1,025)	1:1,589 $\times$ (:1,04)
l-Arterenol γ/g . . .	9,12 $\times$ (:1,13)	7,7 $\times$ (:1,125)	1:1,184 $\times$ (:1,187)

In beiden Versuchen ist die dl_{50} für Adrenalin bei den mit Thyroxin behandelten Mäusen um mehr als ein Drittel herabgesetzt, im Versuch Nr. 1 von 4,98 γ/g auf 3,42 γ/g , d. h. um 31%, im Versuch Nr. 2 von 5,45 γ/g auf 3,43 γ/g , also um 37%. Die statistische Sicherheit dieser Empfindlichkeitssteigerung wird besonders deutlich, wenn man den Quotienten der dl_{50} der Kontrollen zur dl_{50} der Thyroxintiere mit seinem Fehlerfaktor vergleicht. Das Verhältnis der beiden dl_{50} übertrifft dann im 1. Versuch die 5. Potenz, im 2. Versuch sogar die 11. Potenz des zugehörigen Fehlerfaktors.

Beim Arterenol bestehen dagegen zwischen den zu vergleichenden dl_{50} keine signifikanten Unterschiede, obwohl die dl_{50} der Thyroxintiere im 1. Versuch um 7%, im 2. Versuch um 15% unter den entsprechenden Kontrollwerten liegt. Der Beweis dafür kann am einfachsten erbracht werden, wenn man das Verhältnis der beiden dl_{50} 1:1,07 bzw. 1:1,184 mit dem zugehörigen Fehlerfaktor 1,18 bzw. 1,187 vergleicht. Eine Gegenüberstellung der Werte läßt dann erkennen, daß in beiden Versuchen der mittlere Fehler der Differenz zwischen dem Logarithmus der dl_{50} der Kontrolltiere und dem Logarithmus der dl_{50} der Thyroxintiere größer ist als diese Differenz selbst.

Die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch Thyroxin bei unveränderter Wirkung des Arterenols führt zu einer Verschiebung des Wirkungsverhältnisses der beiden Substanzen, da eine am Normaltier mit Arterenol äquivalente Adrenalinindosis am hyperthyreoidisierten stärker wirksam ist als Arterenol. So ist z. B. im Versuch

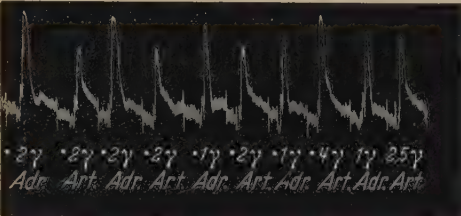


Abb. 1. Wirkung von Adrenalin und Arterenol am Blutdruck thyroxinvorbehandelter Kaninchen. Kaninchen 1,75 kg, 4 Tage 1 mg/kg Thyroxin tägl. subcutan. Ratio Adr./Art. = 2,5. Adr. = l-Adrenalin-Hydrochlor. Art. = l-Arterenol Hydrochlor. Die Blutdruckwirkung des Adrenalins ist am hyperthyreoidisierten Kaninchen über doppelt so stark wie die des Arterenols.

Nr. 1 das Wirkungsverhältnis Adrenalin zu Arterenol bei den Normaltieren 1:1,64, d. h. 1,64 γ Arterenol entsprechen der Wirkung von 1 γ Adrenalin. Bei den Thyroxintieren sind dagegen erst 2,23 γ Arterenol mit 1 γ Adrenalin wirkungsäquivalent. Das Wirkungsverhältnis, die sogenannte „Ratio“, Adrenalin/Arterenol ist bei den Normaltieren 1,64, bei den vorbehandelten Tieren

2,23. Die Größenänderung dieses Wertes erlaubt gleichfalls einen Rückschluß auf den Sensibilisierungseffekt des Thyroxins.

2. Die Wirkung von Adrenalin und Arterenol auf den Blutdruck hyperthyreoidisierter Kaninchen.

Am Blutdruck normaler Kaninchen sind l-Adrenalin und l-Arterenol etwa gleich wirksam. In Tab. 2 ist das Gesamtergebnis von 11 Versuchen aufgeführt. Das Wirkungsverhältnis Adrenalin/Arterenol beträgt im Mittel etwa 1,0.

Demgegenüber weichen die Wirkungen gleicher Dosen an thyroxinvorbehandelten Tieren deutlich voneinander ab. Wie der Versuch in Abb. 1 zeigt, sind 2 γ Adrenalin wesentlich stärker pressorisch wirksam

Tabelle 2. Wirksamkeitsverhältnis Arterenol: Adrenalin vor und nach Thyroxinbehandlung an verschiedenen Testobjekten. Zahlen = Mittelwerte ($\pm$ mittlerer Fehler).

Testobjekt	Wirksamkeits- verhältnis		Anzahl der Versuche	Wirksamkeits- verhältnis		Anzahl der Versuche
	l-Arterenol	l-Adrenalin		l-Arterenol	l-Adrenalin	
	Normaltiere			Thyroxintiere		
dl ₅₀ an der weißen Maus	1,6		2 (je 140 Tiere)	2,2		2 (je 140 Tiere)
Kaninchenblut- druck. . . .	1,02 (± 0,05)		11	2,25 (± 0,043)		10
Meerschwein- chenrectum .	1,38 (± 0,04)		14	0,41 (± 0,036)		10

als 2 γ Arterenol, erst mit 2,5 γ Arterenol erhält man einen mit 1 γ Adrenalin vergleichbaren Blutdruckanstieg. Die Ratio ist in diesem Versuch 2,5 und war bei 10 weiteren Tieren im Mittel etwa 2,25. Adrenalin wirkt somit an den vorbehandelten Tieren im Vergleich mit Arterenol mehr als doppelt so stark wie normalerweise.

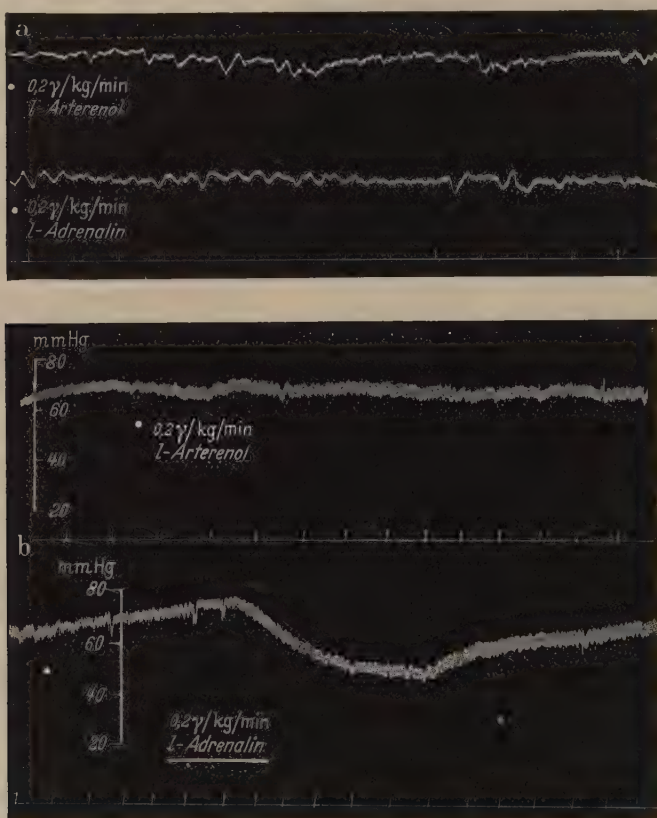


Abb. 2. Dauerinfusion kleiner Adrenalin- und Arterenolmengen am normalen und thyroxinvorbehandelten Kaninchen. a Normalkaninchen 2,3 kg; Dauerinfusion von $\frac{0,2 \gamma}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ l-Adrenalin Hydrochlor. bzw. l-Arterenol Hydrochlor. in die V. femoralis. Carotisdruck. b Kaninchen 1,8 kg; 3 Tage 1 mg/kg Thyroxin tägl., 4. Tag 0,5 mg/kg Thyroxin subcutan. Dauerinfusion wie unter a.

In einem gewissen Gegensatz zu diesen Ergebnissen mit kurzdauernden intravenösen Einzelinjektionen stehen Ergebnisse von Versuchen, in denen Adrenalin und Arterenol in Form einer Dauerinfusion verabfolgt wurden. Bei höherer Dosierung, z. B. 0,6 γ — $\frac{1 \gamma}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ wirken beide Substanzen am normalen wie auch am hyperthyreoidisierten Kaninchen stets

blutdrucksteigernd (Abb. 2a). Bei niedrigerer Dosierung jedoch, z. B. $\frac{0,2 \gamma}{\text{kg} \cdot \text{min}}$, bewirkt Adrenalin bei einem Teil der thyroxinvorbehandelten Tiere eine für den Pflanzenfresser ganz ungewöhnliche, langdauernde Blutdrucksenkung (Abb. 2b). Arterenol ist dagegen bei gleicher Dosierung ebenso wie beim unvorbehandelten Tier wirkungslos.

3. Adrenalin-Arterenolwirkung am Rectum thyroxinvorbehandelter Meerschweinchen.

Die inhibitorische Wirkung des Adrenalins übertrifft, wie SCHÜMANN⁷, WEST⁸ u. a.⁹ beobachtet haben, an fast allen pharmakologischen Testobjekten bei weitem die Hemmungswirkungen des Arterenols.

Am isolierten Meerschweinchenrectum ist die Wirkungsdifferenz allerdings nicht so groß wie z. B. am Katzenuterus oder am Hühnerrectum, wo Adrenalin um ein Vielfaches stärker hemmt als Arterenol. In unseren zahlreichen Versuchen am Rectum normaler Meerschweinchen war das Wirkungsverhältnis Adrenalin zu Arterenol meistens etwa 1:1,5, wie das auch in dem in Abb. 3a wiedergegebenen Versuchsbeispiel der Fall ist. Nur in einigen Versuchen waren beide Substanzen gleich wirksam, wodurch der etwas niedrigere Durchschnittswert der Tab. 2 zu erklären ist. In keinem Fall jedoch wirkte Arterenol stärker hemmend als Adrenalin.

Nach mehrtägiger Vorbehandlung der Versuchstiere mit Thyroxin ist das Wirkungsverhältnis gerade umgekehrt, indem Adrenalin nicht mehr wie normalerweise stärker, sondern schwächer inhibitorisch wirkt als Arterenol. Die Ratio schwankt etwa zwischen 0,5 und 0,3, d. h. Arterenol ist nach Thyroxinvorbehandlung der Versuchstiere mindestens doppelt so wirksam wie Adrenalin, wie aus dem in Tab. 2 wiedergegebenen Mittelwert der Ratio von 10 Versuchen hervorgeht. Die Abb. 3b bringt ein Auswertungsbeispiel.



Abb. 3. Adrenalin- und Arterenolwirkung auf das isolierte Rectum des normalen und mit Thyroxin vorbehandelten Meerschweinchens. a Normales Meerschweinchenrectum. Adrenalin wirkt stärker hemmend als Arterenol. Ratio = 1,6. b Isoliertes Rectum eines Meerschweinchens, das 5 Tage mit tägl. 1 mg/kg Thyroxin vorbehandelt wurde. Arterenol wirkt etwa 3mal stärker als Adrenalin. Ratio = 0,33.

4. Der Einfluß des Adrenalins und Arterenols auf die Wirkung des Acetylcholins am Meerschweinchenrectum.

Für die Erklärung der Umkehr des Wirksamkeitsverhältnisses von Adrenalin und Arterenol am Darm hyperthyreotischer Meerschweinchen ist vielleicht von Bedeutung, daß auch am Darm *normaler Tiere* dieselbe Wirksamkeitsänderung auftritt, wenn man den Tonus des isolierten Darmes durch Acetylcholin erhöht und auf der Höhe der Kontraktur die antagonistisch wirkenden Sympathicusstoffe zur Einwirkung bringt.

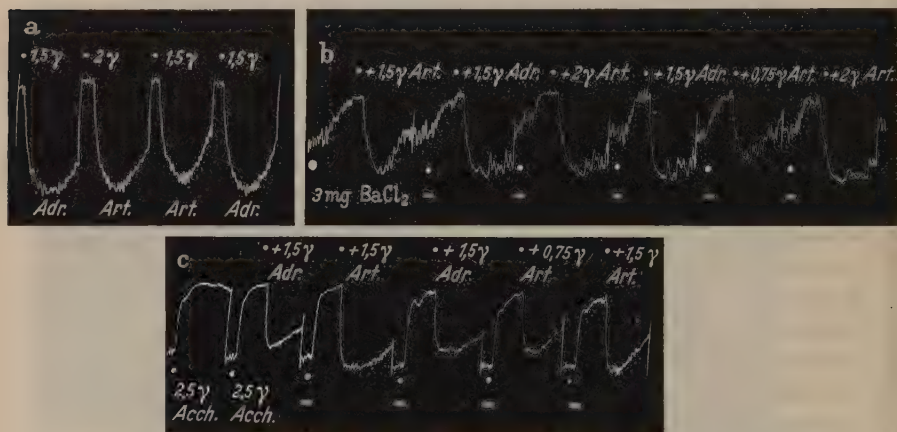


Abb. 4. Wirkungsverhältnis Adrenalin/Arterenol am Meerschweinchenrectum nach Stimulierung mit BaCl_2 und Acetylcholin. a Normaltonus; Ratio $\text{Adr}/\text{Art} = 1,33$; b Tonuserhöhung mit BaCl_2 ; Ratio = 1,33; c Stimulierung mit Acetylcholin (Acch); Ratio = 0,5.

Das Wirkungsverhältnis verschiebt sich nur nach Acetylcholin, nicht nach Bariumchloridstimulierung.

Arterenol besitzt dann eine mindestens doppelt so starke Hemmungswirkung wie Adrenalin, in manchen Fällen ist es sogar 3—5mal wirksamer.

Als Ursache für die unter der Wirkung des Acetylcholins einsetzende Verschiebung des Wirksamkeitsverhältnisses zugunsten des Arterenols könnte die Erhöhung des muskulären Tonus des Darmes angesehen werden. Dagegen sprechen aber Versuche, in denen das isolierte Rectum mit Bariumchlorid anstatt mit Acetylcholin stimuliert wurde. Im Versuchsbeispiel der Abb. 4a sind bei normaler unbeeinflusster Ausgangslage $1,5\gamma$ Adrenalin etwas wirksamer als $1,5\gamma$ Arterenol und etwa mit 2γ Arterenol wirkungsgleich. Die „Ratio“ ist also 1,33. Erhöht man den Tonus des Darmes durch Verabfolgung von 3 mg BaCl_2 (Abb. 4b), so steht die Hemmungswirkung des Adrenalins und Arterenols auch jetzt im gleichen Wirkungsverhältnis wie am unbeeinflussten Darmstück: $1,5\gamma$ Adrenalin sind mit 2γ Arterenol gleich wirksam. Die „Ratio“ bleibt also 1,33. Wird aber anschließend der gleiche Darm mit Acetylcholin

erregt, dann wirkt Arterenol doppelt so stark wie Adrenalin (Abb. 4c): nicht erst 2 γ , sondern schon 0,75 γ Arterenol sind jetzt mit 1,5 γ Adrenalin wirkungsäquivalent. Die „Ratio“ beträgt also 0,5.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

In unseren Versuchen an *Mäusen* führte die Vorbehandlung der Tiere mit Thyroxin zu einer deutlichen Verstärkung der toxischen Adrenalinwirkung; die Toxizität des Arterenols blieb praktisch unverändert. Es ist deshalb anzunehmen, daß auch die am Blutdruck thyroxinbehandelter *Kaninchen* gefundene Verschiebung des Wirksamkeitsverhältnisses der beiden Sympathicusstoffe zugunsten des Adrenalins auf einer tatsächlichen Verstärkung der pressorischen Adrenalinwirkung beruht. Das steht im Einklang mit Befunden MALORNYS¹⁰, die er auf der Pharmakologentagung in Mainz 1951 in der Diskussion mitteilte, daß die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins bei *Katzen* nach Vorbehandlung mit Thyroxin um ein Mehrfaches verstärkt ist, während die Arterenolwirkung nur eine geringfügige Steigerung erfährt.

Demgegenüber kam es in Übereinstimmung mit älteren Untersuchungen von TADA¹¹ am Kaninchendarm in unseren Versuchen am Meerschweinchendarm, an dem Adrenalin und Arterenol *inhibitorisch* wirken, durch Thyroxinbehandlung zu einer deutlichen Abschwächung der Adrenalinwirkung, so daß jetzt Arterenol — umgekehrt wie am Darm normaler Tiere — mehrfach wirksamer als Adrenalin war.

Unsere Versuche geben keinen Aufschluß über den *Mechanismus*, welcher der durch Thyroxin verursachten Verstärkung der *blutdrucksteigernden* Adrenalinwirkung zugrunde liegt. Die depressorische Wirkung, die bei der Infusion kleiner Adrenalinmengen an den thyroxinbehandelten Kaninchen auftritt, erinnert an die gleiche, für den Fleischfresser charakteristische Reaktion auf kleine Adrenalin Dosen und hat vielleicht ihre Ursache in der Potenzierung der Stoffwechselwirkung¹² des Adrenalins. Die Abschwächung der darmhemmenden Wirkung des Adrenalins könnte jedoch durch einen erhöhten vagalen Erregungszustand des Darmes der Thyroxintiere bedingt sein, der nach OSWALD¹³ bei der Hyperthyreose tatsächlich bestehen soll. Denn auch am normalen Meerschweinchendarm findet sich, wie unsere Versuche gezeigt haben, eine Abschwächung der Adrenalinwirkung im Vergleich mit derjenigen des Arterenols, wenn man den Tonus des Darmes vorher durch Acetylcholin erhöht.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind auf der einen Seite geeignet, die bei bestimmten, durch eine Übererregbarkeit des sympathischen Systems bedingten klinischen Symptomen der Hyperthyreose gegebene Deutung im Sinne einer Wirkungsverstärkung körpereigenen Adrenalins zu substantiieren; andererseits ergibt sich dadurch eine neue

Schwierigkeit, daß auf Grund der schon erwähnten neueren Forschungen^{1, 2} nicht im Adrenalin, sondern im Arterenol der wichtigste chemische Vermittler sympathischer Nervenwirkungen zu erblicken ist und die Arterenolwirkungen durch Thyroxin offenbar nicht verstärkt werden.

P. HOLTZ¹ hat verschiedentlich darauf hingewiesen, daß sich auf Grund der pharmakologischen Wirkungsunterschiede zwischen Adrenalin und Arterenol ein verschiedener *physiologischer Aufgabenbereich* für die beiden Wirkstoffe ableiten läßt. Der nach Adrenalin unter Tachycardie und Vergrößerung des Schlagvolumens auftretende Blutdruckanstieg ist im Sinne WEZLERS¹⁴ ein Minutenvolumenhochdruck. Demgegenüber konnten wir¹² in Untersuchungen am Menschen zeigen, daß Arterenol eine Bradycardie hervorruft und im weiteren Gegensatz zu Adrenalin nicht nur den systolischen, sondern auch den diastolischen Blutdruck erhöht. Ferner ist die glykämische und oxydationssteigernde Wirkung des Arterenols weit schwächer als diejenige des Adrenalins¹². Dem Adrenalin als dem Wirkstoff des sympathischen, ergotropen Systems steht, wie HOLTZ es einmal ausgedrückt hat, das mehr vagotrope oder histiotrope, stets vasokonstriktorisch wirkende „Gefäßsympathin“ Arterenol gegenüber, dessen Wirkungsbereich hauptsächlich das „arterenergisch“⁵ innervierte Gefäßsystem ist.

Bei der *Hyperthyreose* entsprechen die auftretenden Symptome, z. B. die Steigerung des oxydativen Stoffwechsels und die Herz- und Kreislaufveränderungen weitgehend den Wirkungen des Adrenalins, nicht denjenigen des Arterenols. In Übereinstimmung hiermit fanden wir dann auch, daß Thyroxin den Organismus für die Adrenalinwirkungen, nicht aber für die Arterenolwirkungen sensibilisiert. Auch die Toxizität des Adrenalins ist dann erhöht, so daß für die *therapeutische Anwendung* gerade bei Hyperthyreotikern, z. B. als Zusatz zu Lokalanästheticis, Arterenol ungefährlicher und besser verträglich sein dürfte als Adrenalin, wie auch aus einer Veröffentlichung von HOLTZ, RICHTER und SCHÜMANN¹⁵ über „Novocain — Arterenol“ hervorgeht.

Zusammenfassung.

1. Die *Toxizität* des *Adrenalins* ist an *thyroxinvorbehandelten* Mäusen im Vergleich mit Normaltieren um 30—40% höher, während die des *Arterenols* unverändert bleibt.

2. Am *Blutdruck* von *Kaninchen*, die mehrere Tage mit *Thyroxin* vorbehandelt wurden, verschiebt sich das Wirksamkeitsverhältnis *Adrenalin/Arterenol* *zugunsten* des *Adrenalins*. Adrenalin ist bei den unbehandelten Kontrolltieren ungefähr gleich blutdruckwirksam wie Arterenol, bei den Thyroxintieren dagegen mehr als doppelt so wirksam. — Bei der Dauerinfusion kleiner, am Normaltier unwirksamer Adrenalin- oder Arterenoldosen reagiert ein Teil der thyroxinvorbehandelten Kaninchen

auf *Adrenalin* mit langdauernder *Blutdrucksenkung*. Arterenol bleibt auch jetzt wirkungslos.

3. Am Meerschweinchenrectum hat Adrenalin eine stärkere inhibitorische Wirkung als Arterenol. Am Rectum thyroxinvorbehandelter Tiere ist umgekehrt Arterenol mehrfach wirksamer als Adrenalin.

4. Auch am Rectum *normaler* Meerschweinchen wirkt Arterenol stärker inhibitorisch als Adrenalin, wenn der Darm mit *Acetylcholin* erregt wird und die beiden Substanzen auf der Höhe der Darmkontraktion appliziert werden. Nach Stimulierung mit *Bariumchlorid* hingegen bleibt das Wirkungsverhältnis Adrenalin/Arterenol unverändert.

5. Die Versuchsergebnisse werden in ihrer Beziehung zu den klinischen Symptomen der Hyperthyreose besprochen.

Herrn Dipl.-Math. W. SCHULZ vom Paul-Ehrlich-Institut danken wir für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung der Toxizitätsversuche.

Literatur.

- ¹ HOLTZ, P., K. CREDNER u. G. KRONEBERG: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **204**, 228 (1944—47). — HOLTZ, P., u. H. J. SCHÜMANN: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **206**, 49 (1949). — SCHÜMANN, H. J.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **206**, 475 (1949); siehe auch HOLTZ, P.: Die Pharmazie **5**, 49 (1950); (Klin. Wschr. **1950**, 145). — ² v. EULER, U. S.: Acta physiol. scand. **13**, 1 (1946); **12**, 73 (1948); **19**, 207 (1949). — ³ v. EULER, U. S., u. A. ASTRÖM: Acta physiol. scand. **16**, 97 (1948). — ⁴ SCHÜMANN, H. J.: Klin. Wschr. **1948**, 605. — ⁵ HOLTZ, P.: Klin. Wschr. **1949**, 64. — ^{5a} KRONEBERG, G.: Festschrift 40jähr. Best. Ferdinand-Blum-Institut, Frankfurt/M. (im Druck). — ⁶ PRIGGE, R., u. W. SCHÄFER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **191**, 281 (1939). — ⁷ SCHÜMANN, H. J.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **209**, 340 (1950). — ⁸ WEST, G. B.: J. of Physiol. **106**, 418 (1947). — ⁹ TAINTER, H. L., J. R. PEDDEN et M. JAMES: J. Pharmacie **51**, 371 (1934). — McGOODALL, C. H.: Acta physiol. scand. **20**, 137 (1950). — ¹⁰ MALORNY, G.: Verh. dtsch. pharmak. Ges., Mainz 1951. — ¹¹ TADA, S.: J. of Exper. Med. (Tohoku) **14**, 400 (1929). — ¹² KRONEBERG, G.: Verh. dtsch. pharmak. Ges., Düsseldorf 1948. — Klin. Wschr. **1950**, 353. — ¹³ OSWALD, A: Klin. Wschr. **1925**, 1053. — ¹⁴ WEZLER, K., u. A. BÖGER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **187**, 65 (1937). — ¹⁵ HOLTZ, P., W. RICHTER u. H. J. SCHÜMANN: Klin. Wschr. **29**, 393 (1951).

Dozent Dr. G. KRONEBERG, Mannheim-Waldhof, Sandhoferstraße 116.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

Über neuromuskuläre Wirkungen von Bienengift am isolierten Rattenzwerchfell*.

Von

HANS THILO HOFMANN.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Januar 1952.)

Von den verschiedenen Schlangengiftwirkungen beim Warmblüter ist der lähmende Effekt auf die motorische Endplatte erstmalig von BRUNTON und FAYRER beim Cobragift beobachtet worden (weitere Literatur siehe HOFMANN). RAGOTZI und ARTHUS wiesen zuerst auf die Bedeutung dieser peripheren Wirkungskomponente hin. Sie erkannten, daß die Atemlähmung durch Cobragift vornehmlich peripher bedingt ist, was später durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt wurde. So konnten beispielsweise KELLAWAY u. Mitarb. zeigen, daß auch nach Stillstand der Atemmuskulatur unverändert Impulse vom Atemzentrum über den Phrenicus zum Zwerchfell laufen.

Auch mit Bienengift behandelte Tiere zeigen Lähmungserscheinungen, und es wird als Todesursache allgemein eine Atemlähmung angenommen (LANGER, PHISALIX, REINERT u. a.). Verschiedene Analogien zum Schlangengift (Literatur bei HOFMANN) veranlaßten uns zu prüfen, ob bei dem Atemstillstand durch Bienengift ebenfalls eine periphere Komponente im Sinne einer Blockierung der neuromuskulären Reizübertragung im Spiel ist.

Experimenteller Teil**.

Methodik.

Die Versuche wurden am isolierten Phrenicus-Zwerchfellpräparat der Ratte nach BÜLBRING an Tieren beiderlei Geschlechts im Gewicht von 90—180 g ausgeführt. Als Nährlösung diente die Zwerchfell-Tyrodellösung nach BÜLBRING in der Modifikation von TAUGNER und FLECKENSTEIN; sie wurde jeweils aus zwei getrennten Stammlösungen frisch zubereitet. Das Versuchsgefäß faßte 20 cm³ Nährlösung, die reichlich mit Sauerstoff durchperlt bei 35° gehalten wurde. Der isotonische Hebel hatte eine Übertragung von 1 : 5 und war mit 5 g belastet. Die Reizung erfolgte mit Kondensatorentladungen maximaler Reizstärke in einer Frequenz von 5 min.

* Über einen Teil der Versuche wurde Anfang September 1951 auf der 18. Tag. der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Mainz berichtet.

** Teilweise unter Mitarbeit von A. KLEINE (Diss. Würzburg 1951).

Da unsere Fragestellung auch die Untersuchung der direkten Erregbarkeit des Muskels erforderte, wählten wir eine Versuchsanordnung, die es gestattet, direkte und indirekte Kontraktionen beliebig zu erzeugen.

Zur direkten Reizung des Zwerchfells bedienten wir uns des BETHE-KOPYLOFF-schen Hebels, in den das Präparat eingespannt wurde. Der am unteren Ende des Hebels angebrachte Platinhaken, an dem das Zwerchfell mit seiner Rippenbasis befestigt wurde, diente dabei als eine Elektrode; die zweite bestand nicht wie üblich aus dem oberen Aufhängehaken für den Muskel, sondern aus einer V2A-Stahlkanüle, die in die Nährlösung eintauchte und bis auf einen etwa 1—2 mm breiten Abschnitt am Übergang vom mittleren zum unteren Drittel isoliert war. Dieser blanke Teil wurde in die Nähe des centrum tendineum gebracht und die Kanüle dann fixiert. Hierdurch konnten durch verschiedenen hohen Flüssigkeitsspiegel im Versuchsgefäß verursachte Unterschiede im Widerstand und damit in der Reizstromstärke, die sich bei der sonst üblichen Versuchsanordnung störend bemerkbar machen, weitgehend ausgeschaltet werden. Zugleich kann bei dieser Anordnung durch die Kanüle Sauerstoff in die Lösung geleitet werden. Der das centrum tendineum haltende Haken stand durch einen Seidenfaden mit dem Hebel in Verbindung.

Die indirekte Reizung erfolgte mit einer Platinelektrode, die im Prinzip der von BÜLBRING angegebenen entsprach, jedoch kleiner war: Zwei Platindrähte wurden mit je einem Ureterenkatheter überzogen und die freibleibenden unteren Drahtenden zu einer Öse von etwa 0,8 mm Durchmesser gebogen. Die beiden Katheter wurden durch Überziehen eines Stückes Gummischlauch entsprechender Weite zu einer Einheit verbunden, durch die Drahtösen eine Injektionskanüle entsprechenden Kalibers gesteckt und der Ösenabstand auf etwa 2 mm eingestellt. Die Gegend des Ösenpaares mit der durchgesteckten Kanüle wurde sodann in heißen Sieglack eingebettet und nach dessen Erstarren die Kanüle vorsichtig unter Drehen herausgezogen. Durch den so gebildeten Kanal kann der Nerv mittels eines Fadens — eventuell unter Zuhilfenahme einer Nadel — leicht hindurchgezogen werden. Die Elektrode wurde mit einem Rüscheschlauch am senkrechten Stab des KOPYLOFF-Hebels fixiert.

Das verwendete Bienengift, ein über das Pikrat gereinigtes Trockengift, wurde in dankenswerter Weise von der Fa. Heinrich Mack Nachf., Illertissen, zur Verfügung gestellt, während Trockengift der indischen Kobra (*Naja tripudians*), das zu Vergleichsversuchen diente, aus dem Handel bezogen wurde. Vor jedem Versuch wurden frische Lösungen hergestellt und jeweils 2 cm³ Giftlösung einer solchen Konzentration in das Versuchsgefäß gegeben, daß in diesem eine um eine Zehnerpotenz höhere Endverdünnung entstand. Hierbei garantierte der durchperlende Sauerstoff eine sofortige Durchmischung.

1. Neuromuskuläre Wirkung von Bienengift.

Bienengift 1:10000 verursacht am Zwerchfell sofort eine gewisse Kontraktur, die sich nach einiger Zeit teilweise spontan wieder löst. Es hebt relativ rasch die indirekte Erregbarkeit des Muskels auf, obgleich die direkte zunächst nur wenig beeinträchtigt wird (Abb. 1). Der Block, der in der Regel nach 15—20 min eintritt, läßt sich durch mehrmalige Spülungen nicht aufheben. Physostigmin, das in dieser Anordnung nach eigenen Versuchen in der Konzentration von 1:2000000 einen Curareblock durchbricht, bleibt in dieser Dosierung wirkungslos, und auch die Verdünnungen 1:1000000 und 1:100000 haben keinen Effekt. Aber das

Gift vermag auch die direkte Erregbarkeit des Muskels zu beeinflussen, wenn auch in weit schwächerem Maße; denn erst nach etwa 2 Std ist diese ebenfalls erloschen. Der kontinuierliche Abfall der direkten Zukungen tritt auch ein, wenn wie im Versuch der Abb. 1 nach der Spülung nur von Zeit zu Zeit eine Serie direkter Reize gesetzt wird.

Die mit dieser Anordnung erfaßbare Grenzkonzentration des Bienengiftes liegt bei etwa 1:100000, doch tritt hierbei eine Blockierung erst

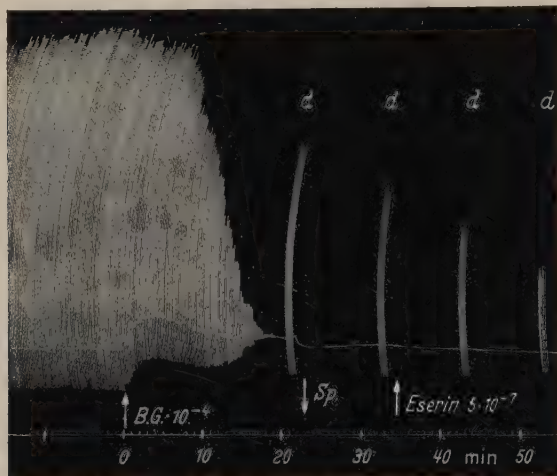


Abb. 1. Phrenicus-Zwerchfellpräparat der Ratte, indirekte Reizung. BG Bienengift, Sp Spülung, d direkte Reizung. Zwischen den direkten Reizen wurde laufend indirekt weitergereizt.

nach etwa 100 min auf, und zu diesem Zeitpunkt hat gewöhnlich auch die direkte Erregbarkeit schon stark abgenommen, so daß der Unterschied nicht mehr so augenfällig ist. Eine Lösung 1:50000 blockiert nach etwa 80 min, 1:25000 nach durchschnittlich 50—60 min.

Versuche über die Hitzeresistenz der neuromuskulär wirksamen Komponente ergeben, daß nach 30 min langem Erhitzen einer Bienengiftlösung 1:1000 auf 98° im Wasserbad die daraus hergestellten Verdünnungen praktisch noch ihre volle Wirksamkeit besitzen, daß nach einstündigem Erhitzen die Wirkung abgeschwächt erscheint und daß das Gift anscheinend erst nach zweistündiger Hitzevorbehandlung seine wirksame Komponente eingebüßt hat; denn Kontraktur und Störungen in der Muskeleerregbarkeit bleiben dann völlig aus. Der wirksame Faktor scheint also relativ thermostabil zu sein.

2. Lokalisation des blockierenden Effekts.

FLECKENSTEIN beschrieb einen Nervblock durch Bienengift am Froschischiadicus, der sich aber selbst bei der Konzentration 1:1000 erst nach über 1 Std einstellt. Er konnte zeigen, daß er durch Verlust des Leitungsvermögens der Nervenfasern zustande kommt.

In Verfolgung der Frage, ob der von uns beobachtete Bienengifteffekt durch Leitungsunterbrechung der Nervenfasern oder durch Blockierung der motorischen Endplatte zustande kommt, bedienten wir uns einer Versuchsanordnung, die eine getrennte Gifteinwirkung auf den Nerven und auf die Nerveintrittsstelle bzw. die Gegend der motorischen Endplatte gestattet.

Das Prinzip besteht darin, den Nerven in einem vom Zwerchfell getrennten Gefäß zu reizen. Da dieses, ohne die Exkursionen des Präparats zu hemmen, im Muskelgefäß Platz finden muß, wählten wir für dieses ein Volumen von 35 cm³.

Zunächst fixierten wir ein etwa 2 cm³ fassendes Gefäß von ungefähr 1 cm innerem Durchmesser, in das die Elektrode gestellt wurde, mit einer Klammer am senkrechten Stab des KOPYLOFF-Hebels. Eine feine Öffnung in dem kleinen Glaszylinder sollte den Durchtritt des Nerven zur Elektrode ermöglichen. Eine ähnliche Anordnung ist auch von SCHMID beschrieben worden. Er meint, die durch die feine Öffnung zwischen Nerv- und Muskelgefäß mögliche Diffusion sei gering und belanglos. Wir konnten jedoch mit Farblösungen feststellen, daß dabei ein nicht geringer Farbübergang stattfinden und auch Bienengift in wirksamen Mengen den Muskel erreichen kann. Der Austritt von Gift macht sich namentlich bei verschiedenem hohem Flüssigkeitsspiegel in beiden Gefäßen und bei Spülungen geltend. Im letzten Fall läuft zwangsläufig auch das kleine Gefäß bis zur Höhe des Nervdurchtritts mit aus und sein Inhalt kommt mit dem Muskel in Berührung.

Die störende Diffusion bzw. der Austritt von Gift läßt sich verhindern, wenn man den Nerven durch eine das Gefäß verschließende Gummimembran führt. Man nimmt als Nervgefäß einen Zylindermantel von den oben angegebenen Maßen, spannt eine dünne Gummimembran über einen 5 mm hohen Gummiring und drückt diesen so in das Gefäß ein, daß die Membran den Boden bildet. Der mit einem Faden angeschlungene Phrenicus wird dann mit einer dünnen Nadel durch die Gummimembran gezogen und weiter durch die im Nervgefäß befindliche Elektrode. Sie wurde für diesen Zweck so gestaltet, daß die beiden eingebetteten Platinösen senkrecht untereinander zu liegen kamen. Diese Anordnung verhindert jede nennenswerte Diffusion und bietet einwandfreie Arbeitsbedingungen. Es können so eine Strecke des Nerven (zwischen Elektrode und Gummimembran) und die Stelle seines Eintritts in den Muskel unabhängig voneinander den zu untersuchenden Giften ausgesetzt werden.

In dieser Versuchsanordnung beeinflußt Bienengift 1:10000 während 30 min die Leitfähigkeit des Nerven praktisch nicht, und die typische Wirkung stellt sich erst dann ein, wenn man das Gift dem Gefäß zusetzt, das den Muskel mit der Nerveintrittsstelle enthält (Abb. 2). Auch

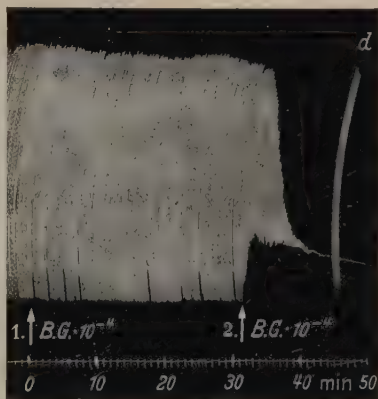


Abb. 2. Phrenicus-Zwerchfellpräparat der Ratte, indirekte Reizung. Eine Nervschlinge in einem vom Zwerchfell getrennten Gefäß gereizt (siehe Text). BG Bienengift. Bei 1. Bienengift zum Nerven, bei 2. Bienengift zum Muskel, d direkte Reizung.

stärkere Konzentrationen (1 : 1000) und längere Einwirkungsdauer (1 Std) lassen keine Störungen der Nervenleitung erkennen. Unter den geschilderten Versuchsbedingungen kann also der Angriffspunkt des Bienengiftes für die Aufhebung der indirekten Erregbarkeit auf die Gegend des Nerveintritts in den Muskel bzw. der motorischen Endplatte lokalisiert werden.

3. Vergleichsversuche mit Cobragift.

Die Bienengiftwirkung gleicht im Prinzip der in der Literatur als „curareartig“ bezeichneten des Cobragiftes, und es war naheliegend,

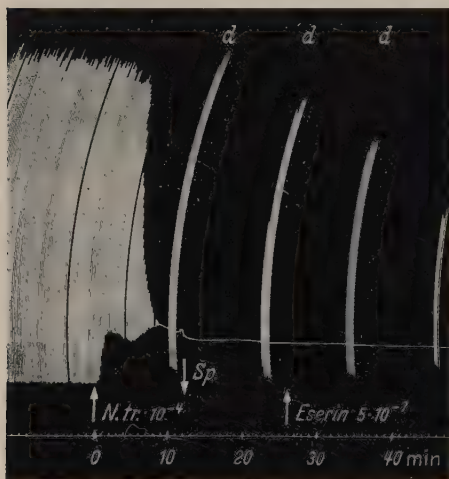


Abb. 3. Phrenicus-Zwerchfellpräparat der Ratte, indirekte Reizung. *N.tr.* Kobragift, *Sp* Spülung, *d* direkte Reizung. Zwischen den direkten Reizen wurde laufend indirekt gereizt.

beide mit derselben Methodik näher zu vergleichen. Das Ergebnis eines Versuchs mit Cobragift 1 : 10000 zeigt Abb. 3. Es verursacht wie Bienengift eine initiale Kontraktur, die sich ebenfalls nach einiger Zeit teilweise spontan wieder löst, und führt einen schnellen Abfall der indirekt ausgelösten Zuckungen herbei. Der Block tritt rascher auf als beim Bienengift und ist in der Regel innerhalb von 10 min voll ausgebildet; zu diesem Zeitpunkt ist die direkte Erregbarkeit noch in vollem Umfang erhalten. Spülung und Physostigminzusatz in der gleichen Dosierung wie beim Versuch

mit Bienengift machen den Vorgang nicht reversibel. Im Laufe der Zeit wird die direkte Erregbarkeit ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen. Sie nimmt laufend ab, auch wenn das Gift durch Spülung wieder entfernt wird und die direkte Reizung nur in Intervallen stattfindet, innerhalb derer die indirekte Reizung — wenn auch erfolglos — weiterläuft. Der in Abb. 3 im Vergleich zum Bienengiftversuch (Abb. 1) langsamere Abfall der direkt ausgelösten Kontraktionen erklärt sich wohl aus der kürzeren Einwirkung des Cobragiftes beim Versuch der Abb. 3.

Auch Cobragift 1 : 100000 zeigt noch eine relativ starke Wirkung. Der neuromuskuläre Block tritt nach etwa 30 min auf, während Bienengift in der gleichen Konzentration etwa das dreifache der Zeit benötigt.

4. Lokalisation des Cobragiftblocks.

Um den Cobragiftblock näher zu lokalisieren, führten wir den Versuch mit derselben Anordnung durch wie beim Bienengift und setzten

zunächst eine Nervstrecke, dann den Muskel mit der Nerveintrittsstelle dem Gift aus. Auch durch Cobragift 1:10000 wird die Leitfähigkeit des Nerven innerhalb von 30 min nicht beeinflusst, doch stellt sich der Effekt sofort ein, wenn das Gift mit dem Muskel und der Nerveinsertion in Berührung kommt (Abb. 4). Also liegt auch hier — da die direkte Erregbarkeit noch vorhanden ist — der Angriffspunkt in der Gegend der motorischen Endplatte. Wie im Falle des Bienengiftes schädigen auch stärkere Giftkonzentrationen (1:1000) bei einstündiger Einwirkung die Leitfähigkeit des Nerven nicht.

Besprechung.

Die Versuche zeigen, daß Bienengift am Rattenzwerchfell eine relativ geringe Kontraktur hervorruft, aber rasch die indirekte Erregbarkeit aufhebt. Dieser Block, der irreversibel und physostigminresistent ist, vollzieht sich in der Gegend der motorischen Endplatte. Erst auf längere Sicht wird auch die direkte Erregbarkeit des Muskels geschädigt.

Die „curareartige“ Wirkung des Cobragiftes, die schon vor fast 80 Jahren beobachtet und seitdem wiederholt bearbeitet worden ist, konnte mit unserer speziellen Methodik beim Warmblüter anscheinend erstmalig kurvenmäßig belegt und auf die Gegend der motorischen Endplatte lokalisiert werden. Dabei ergab sich, daß auch Cobragift initiale Kontrakturen verursacht und — wie schon BRUNTON und FAYRER erkannten — auch die direkte Muskeleerregbarkeit beeinflusst, allerdings ähnlich wie Bienengift sehr viel langsamer als die indirekte. Die von uns sichergestellte Irreversibilität und die Physostigminresistenz der endplattenblockierenden Wirkung des Cobragiftes haben schon ARTHUS bzw. CUSHNY und YAGI beschrieben.

Bienengift verursacht also am Skelettmuskel des Warmblüters die gleiche Blockierung der motorischen Endplatte wie gewisse Schlangengifte, deren Hauptvertreter das Cobragift ist. Die durch beide Gifte am Zwerchfell ausgelösten Kontrakturen sind wohl als direkte Muskelwirkung anzusehen und finden in den unter Bienen- und Schlangengift am

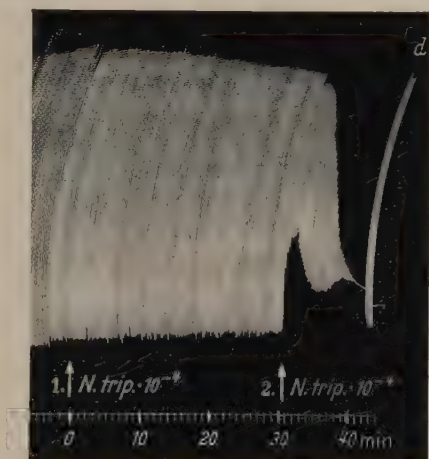


Abb. 4. Phrenicus-Zwerchfellpräparat der Ratte, indirekte Reizung. Eine Nervschlinge in einem vom Zwerchfell getrennten Gefäß gereizt (siehe Text). *N. trip.* Kobragift. Bei 1. Kobragift zum Nerven, bei 2. Kobragift zum Muskel. *d* direkte Reizung.

Froschmuskel auftretenden Verkürzungen (HOFMANN, vgl. auch HOUSAY u. Mitarb., SCHAUMANN) ihr Analogon. Hinsichtlich der Blockierung der Endplatte scheint Cobragift etwas stärker zu wirken. Vielleicht ist hierfür seine Hyaluronidase (ZELLER) verantwortlich zu machen, welche die Permeabilität erhöhen und so die Wirkung auf die Endplatte fördern könnte. Über die Natur des blockierenden, anscheinend beiden Giften gemeinsamen Bestandteils kann jedoch bisher noch nichts Sicheres ausgesagt werden; er ruft offenbar eine irreversible Funktionsstörung, vielleicht in Verbindung mit einer strukturellen Gewebsveränderung hervor. Untersuchungen darüber, inwieweit insbesondere die Lecithinase und das dehydrasenhemmende Prinzip beider Gifte an ihrer neuromuskulären Wirkung beteiligt sind, werden später mitgeteilt werden.

Der endplattenblockierende Effekt des Bienengiftes ist von Bedeutung für die Analyse des Vergiftungsbildes im Tierversuch. Die Respirationslähmung, die als maßgebliche Todesursache angesehen wird (LANGER, PHISALIX, REINERT), ist sicherlich nicht allein zentral bedingt; denn unsere Versuche haben am adäquaten Objekt gezeigt, daß Bienengift in einer bei tödlicher Vergiftung möglichen Konzentration (bei der Ratte etwa 1:25000) auch einen deutlichen peripheren Angriffspunkt hat. Dies ist also möglicherweise — ebenso wie beim Cobragift — die primäre Ursache des Atemstillstandes.

Die im Verlauf der Vergiftung auftretenden Krämpfe könnten gegen eine Endplattenblockierung durch Bienengift *in vivo* sprechen, doch fanden bereits BRUNTON und FAYRER beim Kobragift, daß die motorischen Endigungen des Phrenicus rascher gelähmt werden als die der anderen motorischen Nerven. Wahrscheinlich liegen die Verhältnisse beim Bienengift ähnlich.

Zusammenfassung.

Bienengift verursacht am Warmblütermuskel Kontraktur und hebt rasch die indirekte, später auch die direkte Erregbarkeit auf. Die Blockierung ist irreversibel und physostigminresistent. Der wirksame Faktor des Giftes ist relativ thermostabil.

Mit einer besonderen Methodik kann der Block auf die motorische Endplatte lokalisiert werden.

Ein Vergleich mit der sogenannten „curareartigen“ Wirkung von Cobragift läßt auf einen beiden Giften gemeinsamen Wirkungsfaktor schließen.

Auf die Bedeutung der peripheren Lähmung durch Bienengift für das Vergiftungsbild wird hingewiesen.

Literatur.

ARTHUS, M.: Arch. internat. Physiol. **10**, 161 (1910). — BRUNTON, L., and J. FAYRER: Proc. Roy. Soc. Lond. **21**, 358; **22**, 68 (1873/74). — BÜLBRING, E.: Brit. J. Pharmacol. **1**, 38 (1946). — CUSHNY, A. R., and S. YAGI: Phil. Trans. Roy.

Soc. B. **208**, 1 (1918). — FLECKENSTEIN, A.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **212**, 416 (1951). — HOFMANN, H. Th.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **214**, 523 (1952). — HOUSSAY, B. A., J. NEGRETE et P. MAZZOCCO: C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 823 (1922). — KELLAWAY, C. H., R. O. CHERRY and F. E. WILLIAMS: Austr. J. Exper. Biol. a. Med. Sci. **10**, 181 (1932). — KOPYLOFF, G.: Pflügers Arch. **153**, 219 (1913). — LANGER, J.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **38**, 381 (1897). — PHISALIX, M.: Ann. des Sci. natur. Zool. **18**, 67 (1935); zit. nach Ber. Physiol. **88** 320 (1935). — RAGOTZI, V.: Arch. Pathol. Anat. **122**, 201 (1890). — REINERT, M.: Festschrift E. C. BARELL, Basel 1936: Schweiz. med. Wschr. **23**, 515 (1937). — SCHAUMANN, O.: Behringwerk-Mitteilungen, H. 7, S. 33 (1936). — SCHMID, O.: Verh. dtsh. pharmak. Ges., 18. Tagg. Mainz 1951. — TAUGNER, R., u. A. FLECKENSTEIN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **209**, 286 (1951). — ZELLER, E. A.: Adv. enzymol. **8**, 459 (1948).

Dr. HANS THILO HOFMANN, Bad. Anilin- u. Sodafabrik, Ludwigshafen a. Rhein,
Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut.

Pharmakologisches Institut der Freien Universität Berlin.

Das Extremitäten- und Brustwandlektrokardiogramm des nichtnarkotisierten Meerschweinchens.

Von

KARL BARTMANN und HARALD REINERT.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Februar 1952.)

Einleitung.

Eine Reihe von Mitteilungen über das EKG des Meerschweinchens ist bereits veröffentlicht worden^{1, 2, 3, 4, 5}. Die Angaben der verschiedenen Untersucher weichen aber voneinander ab oder widersprechen sich sogar. Im Rahmen von Untersuchungen über Herzglykoside wurde es deshalb für uns notwendig, das normale EKG des nichtnarkotisierten Meerschweinchens zu studieren.

Methodik.

Untersucht wurden 190 Meerschweinchenböcke mit einem Gewicht zwischen 250 und 800 g. Die Mehrzahl der Tiere wog zwischen 300 und 400 g. Sie waren offensichtlich gesund. Vor jedem Versuch wurde außerdem die Rectaltemperatur gemessen. Überschritt sie 39,5° C, wurden die betreffenden Tiere ausgeschaltet. Die verwendeten Meerschweinchen wurden in Rückenlage auf einem Brett angebunden, der Kopf durch einen Mundknebel festgehalten. Die Ableitung erfolgte subcutan mit Nadelelektroden aus Silberdraht oder Stahl, für die Extremitätenableitungen vom li. und re. Vorderbein, sowie vom li. Hinterbein; für die Brustwandableitungen wurden die 3 Extremitätenableitungen nach WILSON als indifferente Elektrode zusammengefaßt, die differente Elektrode wurde zur Ableitung der Potentiale des re. Ventrikels 3 mm re. vom Sternum, zur Abteilung vom li. Ventrikel spiegelbildlich zu diesem Punkt angelegt. Bei 90 Tieren wurde nur das Extremitätenelektrokardiogramm aufgezeichnet und als Registriergerät der Siemens-Kofferelektrokardiograph „Cardina“ benutzt. Der Papiervorschub betrug 37,5 mm/sec. Bei 100 Tieren schrieben wir mit dem Doppeltelektrokardiographen der Atlaswerke Bremen Brustwand- und Extremitätenableitungen. Der Apparat gestattet die gleichzeitige Registrierung zweier Ableitungen. Wir schrieben synchron Abteilung I und III oder beide Brustwandableitungen und für sich Ableitung II mit einem Filmtransport von 100 mm/sec. Dabei benutzten wir die Frequenzblende, die Frequenzen über 120 Hz unterdrückt. Außerdem wurden bei 20 Tieren je 3 EKG im Abstand von Stunden und 2 im Abstand von Tagen aufgenommen.

Unsere Angaben erfolgen größtenteils in Prozenten. Diesen Berechnungen liegt nicht immer das ganze Material, stets aber ein Kollektiv von mindestens 100 Tieren zugrunde.

Ergebnisse.

I. Extremitätenelektrokardiogramm.

1. Rhythmus: In 79% bestand Sinusrhythmus, eingeschlossen die öfter auftretenden respiratorischen Arrhythmien.

Die Frequenz betrug im Mittel 245 pro Minute, ihre Streuung ist aus Abb. 1 zu ersehen. Bei 21% der Tiere wurden Rhythmusstörungen verschiedenster Art beobachtet. 30 Tiere zeigten eine Sinusarrhythmie, vereinzelt kombiniert mit Überleitungsstörungen, ventrikulären Extra-

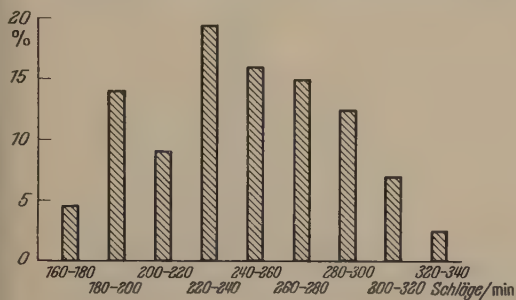


Abb. 1.

Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Frequenzen.

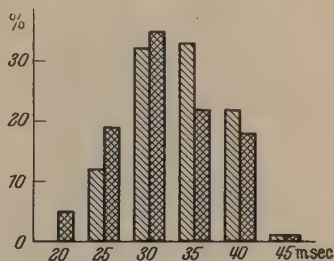


Abb. 2. Häufigkeitsverteilung der P-Dauer. — Weiße Säulen: Extr.-Ekg. Schraffierte Säulen: Brustwand-Ekg.

systolen oder intraventrikulären Reizausbreitungsstörungen. Selten traten einfacher Wechsel der Überleitungszeit oder WENCKEBACHSche Perioden sowie kompletter Block und isolierte ventrikuläre Extrasystolen auf. Supraventrikuläre Extrasystolen haben wir nicht registriert. Gelegentlich konnten wir feststellen, daß schon Sekunden später wieder normaler Sinusrhythmus bestand. Aus den wiederholten Aufnahmen an 20 wahllos herausgegriffenen Tieren ließ sich eine besondere Disposition einzelner Tiere zur Rhythmusstörung nicht herauslesen.

Tabelle 1. Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Formen von P und T in den Extremitäten- und Brustwandableitungen.

Zacke	Ableitung	positiv	wechselsinnig	isoelekt.	negativ
P	I	96,0	2,0	1,0	1,0
	II	99,0	0,0	1,0	0,0
	III	86,0	5,0	4,5	4,5
	re. Ventr.	71,0	10,0	8,0	11,0
	li. Ventr.	100,0	0,0	0,0	0,0
T	I	39,0	15,0	22,0	24,0
	II	45,0	38,5	9,5	7,0
	III	39,5	30,0	10,5	20,0
	re. Ventr.	30,0	13,0	12,0	45,0
	li. Ventr.	31,0	31,0	5,0	33,0

2. P: Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen P-Formen gibt Tab. 1 wieder. 20,5% der positiven P III waren doppelgipflig. Die P-Dauer wurde in allen Ableitungen bestimmt. Sie war in 80% in Ableitung II am längsten oder ebenso lang wie in den übrigen Ableitungen. Die Streuung der jeweils längsten P-Zeiten ist in Abb. 2 gezeigt.

3. P—Q: Die P—Q-Strecke verlief in Ableitung I in 93%, in Ableitung II in 96%, in Ableitung III in 90% in Höhe der Nulllinie. In den übrigen Fällen lag sie etwas unterhalb der Nulllinie oder lief schräg

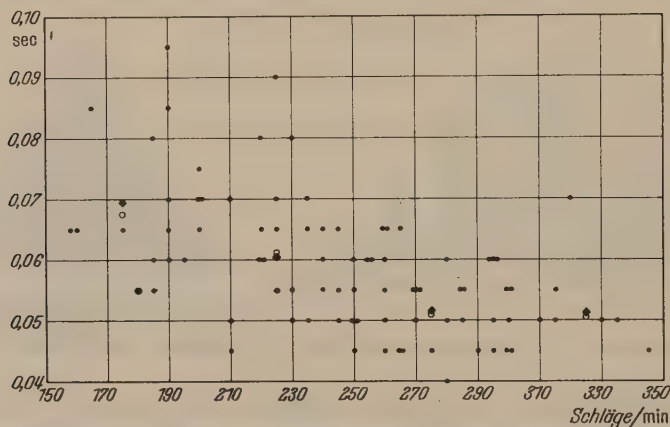


Abb. 3. PQ-Dauer des Extr.-Ekg in Abhängigkeit von der Frequenz.

◆◆ = Mittelwerte des Extr.-Ekg. ○○ = Mittelwerte des Brustwand-Ekg für je 50 Herzschläge

abwärts. 3mal beobachteten wir eine starke Senkung in Ableitung I oder III, ihr entsprach eine Hebung in den anderen Ableitungen. Im Brustwand-EKG zeigte die P—Q-Strecke in diesen Fällen keine Abweichungen. Die P—Q-Dauer wurde nach HOLZMANN als Differenz aus der längsten P—S-Dauer und der längsten QRS-Dauer berechnet. Ihre Streuung ist in Abhängigkeit von der Frequenz in Abb. 3 dargestellt.

4. QRS-Gruppe: Eine Q-Zacke wurde in Ableitung I zu 80,5%, in Ableitung II zu 40%, in Ableitung III zu 12% beobachtet. R betrug wohl in einzelnen Ableitungen gelegentlich unter 0,4 mV, aber nie in allen 3 Ableitungen zugleich, so daß eine Niederspannung angenommen werden darf, wenn R in allen Ableitungen unter 0,4 mV beträgt. Eine mehr oder weniger ausgeprägte S-Zacke trat in Ableitung I zu 2,5%, in Ableitung II zu 1% und in Ableitung III zu 35% auf. Abb. 4 zeigt die prozentuale Verteilung für den Winkel α der elektrischen Hauptachse von QRS. QRS war in 70% in Ableitung I am längsten oder ebenso lang wie in den übrigen Ableitungen. Die Streuung für die jeweils längsten QRS-Zeiten ist in Abb. 5 dargestellt. Die QRS-Dauer wurde nach den Angaben von LEPESCHKIN⁶ bestimmt.

5. S—T-Strecke: Das Verhalten von S—T wird weiter unten im Zusammenhang mit den Befunden der Brustwandableitungen besprochen.

6. T-Zacke: Die Häufigkeit der verschiedenen Formen von T ist aus Tab. I zu ersehen.

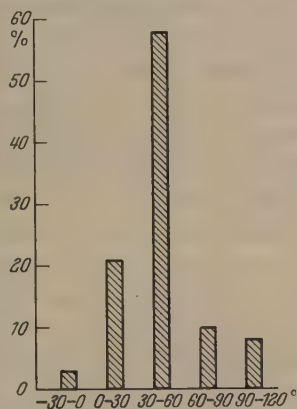


Abb. 4. Häufigkeitsverteilung des $\angle \alpha$ der elektrischen Hauptachse von QRS.

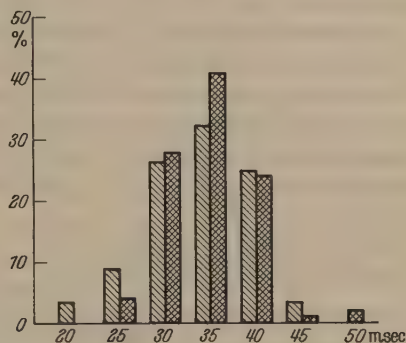


Abb. 5. Häufigkeitsverteilung der QRS-Dauer. Weiße Säulen: Extr.-Ekg. — Schraffierte Säulen: Brustwand-Ekg.

7. Q—T. Die Abhängigkeit der Q—T-Dauer von der Frequenz ergibt sich aus Abb. 6. Q—T wurde in 59% der Fälle, in Ableitung II am längsten oder ebensolang wie in den übrigen Ableitungen gefunden.

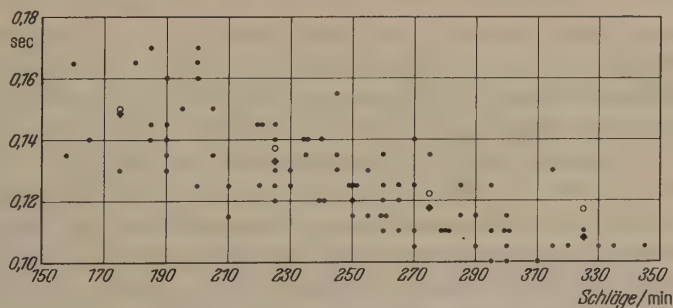


Abb. 6. QT-Dauer des Extr.-Ekg in Abhängigkeit von der Frequenz.

◆◆ = Mittelwerte des Extr.-Ekg. ○○ = Mittelwerte des Brustwand-Ekg für je 50 Herzschläge.

II. Brustwandelektrokardiogramm.

Die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Formen von P und T auftraten, gibt Tab. I an. 28% der positiven P über dem rechten Ventrikel, 10% über dem linken Ventrikel waren doppelgipflig. Die Streuung der Dauer von P, P—Q, QRS und Q—T ist in den entsprechenden Abbildungen für die Extremitätenableitungen mit angegeben. Für die verschiedenen Teile des EKG ist das Verhältnis der Zeitwerte des rechten

zum linken Ventrikel und des längsten Wertes in den Brustwandableitungen zum längsten Wert der Extremitätenableitungen in seiner Häufigkeitsverteilung in Tab. 2 zusammengestellt. Die P—Q-Strecke lag über dem rechten Ventrikel bei 88%, über dem linken bei 74% in der Nulllinie, in den restlichen Fällen verlief sie schräg abwärts oder gering unterhalb der Nulllinie. Die QRS-Komplexe ähneln stark den vom menschlichen EKG her bekannten Formen. Über dem rechten Ventrikel war Q in nur 36% vorhanden, R jedoch stets, wenn auch vereinzelt nur angedeutet. S fehlte nur dann, wenn die Potentiale des rechten Ventrikels mit denen des linken gemischt aufgezeichnet wurden. Das Größenverhältnis R/S variierte beträchtlich. In 70% war R etwas größer oder gleich S, in 30% überwog es deutlich.

Tabelle 2. *Verhältnis der Zeitwerte des re. Ventrikels zu denen des li. Ventrikels sowie der längsten Zeiten im Brustwand-EKG zu denen des Extremitäten-EKG. Angabe in Prozenten.*

Formelelement	Brustwand re. : li. Ventrikel			längste Zeit Bw. : längste Zeit Extr.		
	länger	kürzer	gleich	länger	kürzer	gleich
P	23,0	32,5	44,5	17,5	43,5	39,0
PQ	—	—	—	36,0	34,0	30,0
QRS	38,0	26,0	36,0	31,0	26,0	43,0
QT	52,0	25,0	23,0	58,0	17,0	25,0

Über dem linken Ventrikel wurde Q in 77% beobachtet. Dem stets positiven R folgte nur in 6% eine kleine S-Zacke. Die örtliche Negativitätsbewegung trat in der Regel über dem linken Ventrikel später ein als über dem rechten. Die Verspätung läßt sich nur schätzen, sie liegt zwischen 4 und 8 millisee. Werte über 10 millisee. wurden nur bei gleichzeitiger Verbreitung von QRS über 40 millisee. und einer S—T-Senkung unter die Vorstrecke oder Nulllinie um mindestens 0,1 mV gefunden. Sie sind offensichtlich Ausdruck einer Linksverspätung. Der Verlauf der S—T-Strecke hängt weitgehend von der Papiergeschwindigkeit ab. Bei einem Papiervorschub von 100 mm/sec verläuft sie horizontal oder flach ansteigend. In dem gesamten Material von 190 Tieren stellten wir in 45% eine Senkung von S—T unter die Vorstrecke fest. 9% aller EKG oder 20,5% der EKG mit S—T-Senkungen zeigten eine stärkere Senkung, in den übrigen Fällen war sie nur angedeutet. Da wir fast stets mit einer Spannung von 1 mV gleich 1 cm Ausschlagshöhe registrierten, ließen sich diese angedeuteten Senkungen nicht sicher abmessen, sondern nur schätzen. Sie betrugen etwa 0,04—0,08 mV. Stärkere Senkungen von 0,1 mV und mehr wurden nur festgestellt, wenn eine Linksverspätung mit verzögertem Negativitätsbeginn über der linken Kammer bei gleichzeitiger QRS-Verbreitung bestand, wie eben schon beschrieben, oder

bei infarktähnlichem S—T-Verlauf. Angedeutete S—T-Senkungen über dem rechten Ventrikel projizierten sich im Extremitäten-EKG auf Ableitung III oder Ableitung II und III, Senkungen über dem linken Ventrikel auf Ableitung I und II und I—III, sowie bei Steilstellung der elektrischen Herzachse (Winkel α zwischen 60 und 120°) auf Ableitung II oder II und III. Senkungen über beiden Ventrikeln gingen einmal mit Senkung in Ableitung III, einmal mit Senkungen in Ableitung I—III zusammen. Bei 37 der 100 Tiere, deren Extremitäten- und Brustwand-EKG verglichen werden konnten, traten diese geringfügigen S—T-Senkungen nur in einer oder mehreren Extremitätenableitungen auf, während in den Brustwandableitungen S—T in Höhe der Nulllinie oder Vorstrecke lag. Umgekehrt war in 23% eine angedeutete S—T-Senkung über einem oder beiden Ventrikeln vorhanden, ohne daß im Extremitäten-EKG eine Veränderung festzustellen war. Hebung von S—T wurde nur einmal, und zwar über dem rechten Ventrikel gefunden, verbunden mit S—T-Hebung in Ableitung I und Senkung in Ableitung III. Das Verhalten der T-Zacke variiert, wie Tab. 1 zeigt, ähnlich wie im Extremitäten-EKG. Die Streuung der Q—T-Dauer ist in den Brustwandableitungen ungefähr ebenso groß wie in den Extremitäten-Ableitungen. Der Kurvenverlauf ist in den Brustwandableitungen ruhiger als im Extremitäten-EKG. Die Reproduzierbarkeit ist wegen der Kleinheit des Thorax noch weit schwieriger als beim Menschen.

III. Die individuelle Varianz des EKG.

Bei 20 Tieren wurden 3 EKG im Abstand von Stunden und 2 EKG im Abstand von Tagen geschrieben. Die Frequenz war auf den verschiedenen Aufnahmen nicht streng konstant, jedoch ließ sich eine individuelle Disposition zu schnellerer oder langsamerer Schlagfolge wohl erkennen. Mehrmals wurden Rhythmusstörungen verschiedenster Art bei Tieren beobachtet, die vorher oder hinterher einen normalen Sinusrhythmus zeigten. P wies im Extremitäten-EKG einen Wechsel der Form etwa in dem Ausmaß auf wie er vom EKG des Menschen bekannt ist. P II war am konstantesten. Die jeweils längste P-Dauer in einer der 3 Ableitungen variierte bei den verschiedenen Aufnahmen in 8 Fällen um 5 millisee., in weiteren 8 um 10 und in 4 Fällen um 15 millisee. Diese Varianz ist nicht durch Unterschiede in der Frequenz bedingt. Über dem rechten Ventrikel erlitt P Formänderungen stärkeren Ausmaßes. Nur 3mal war es annähernd gleich ausgebildet, während es über dem linken Ventrikel 16mal seine Gestalt bewahrte. Die Überleitungszeit ließ sich für diejenigen EKG vergleichen, in denen die Frequenz nicht um mehr als 5 Schläge pro Minute voneinander abwich. Unter diesen Bedingungen änderte sie sich in 6 Fällen maximal um 5 millisee in einem um 10, in 4 um 15 und in 1 um 20 millisee. Die elektrische Hauptachse von

QRS blieb nur bei 10 Tieren von Aufnahme zu Aufnahme annähernd gleich. Bei den übrigen wechselte sie deutlich, in 1 Falle mit jeder Aufnahme, in einem anderen vom ausgesprochenen Rechts- zu ausgesprochenem Linkstyp. Die QRS-Dauer schwankte in 7 Fällen maximal um 5 millisecc., in 11 um 10 und in 2 um 15 millisecc. Die Abweichungen waren unabhängig von der Frequenz. Der S—T-Verlauf blieb in der Regel einheitlich. War z. B. in einer Ableitung eine angedeutete S—T-Senkung anzutreffen, war sie auf allen Aufnahmen zu finden. Gelegentlich traten auch hier geringfügige Veränderungen ein. T I—III blieben sich nur bei 4 Tieren auf den verschiedenen Aufnahmen annähernd gleich. Etwas größer war die Konstanz von T in den einzelnen Ableitungen. Für T I wurde sie 8 mal, für T II und III je 10 mal vorgefunden. Im Brustwand-EKG blieb T in keinem Fall über beiden Ventrikeln auf den verschiedenen Aufnahmen gleich, über dem rechten jedoch 6 mal, über dem linken 4 mal. Wechselnde Richtung der Endzacke fand sich auch bei gleichbleibender QRS-Achse. Die Q—T-Dauer, die ebenfalls für die Fälle verglichen wurde, in denen die Frequenz nur um 5 Schläge pro Minute abwich, war bei 3 Tieren gleich, bei 6 variierte sie maximal um 5 millisecc., bei 4 um 10, bei 1 um 15, bei 1 um 25 und bei 1 sogar um 40 millisecc. Die Schwankungen der Q—T-Dauer gingen denen der P—Q-Dauer nicht parallel. Die geschilderten Unterschiede waren zwischen den Aufnahmen, die innerhalb weniger Stunden gemacht wurden, ebenso zu finden, wie zwischen denen, die mehrere Tage auseinanderlagen.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Für die Auswertung der früheren und der eigenen Untersuchungen bedürfen folgende Punkte einer besonderen Berücksichtigung: Umfang des Tiermaterials, Lagerung der Tiere und Art der Registrierung (Aufnahmegerät und Ableitungstechnik).

PRATT untersuchte 57 Tiere, indem er sie mit kreuzweise geführten Zügeln zwischen Metallständern freischwebend aufhängte, leitete mit Kochsalzgetränkten Wollfäden von den Extremitäten in den üblichen 3 Schaltungen ab und registrierte mit einem spannungsmessenden Gerät. Die Geschwindigkeit des Papiertransportes dürfte nach den Abbildungen 40 mm/sec betragen haben. Eine ähnliche Versuchsanordnung benutzte WILICH, der die 38 untersuchten Tiere in einer Tuchmanschette mit Öffnungen für die Extremitäten aufhängte, die 3 Extremitätenableitungen mit einem Siemens Universal-Elektrokardiographen bei einer Papiergeschwindigkeit von 160 mm/sec aufnahm und mit Kochsalz getränkten Wollstrümpfen ableitete. PRATT gibt an, daß er mehrfach Extrasystolen und Sinusarrhythmien beobachtet habe. WILICH berichtet nichts über Rhythmusstörungen. Die Zeitangaben beider Autoren für die P-, QRS- und Q—T-Dauer stimmen hinreichend überein. Dies trifft jedoch nicht im gleichen Maße für die PQ-Dauer zu (s. Tab. 3). Da sich in den beiden Arbeiten keine Angabe findet, wie die PQ-Dauer bestimmt wurde, lassen sich auch keine sicheren Anhaltspunkte zur Erklärung der Differenzen gewinnen. Erhebliche Abweichungen finden sich ferner in

Tabelle 3. Zeitwerte der verschiedenen Autoren für die einzelnen EKG-Abschnitte. Frequenz = Schläge/min., restliche Werte in Sekunden.

Autor	Frequenz			P			PQ			QRS			QT		
	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.
PRATT.	327	400	232	0,016	0,025	0,008	0,036	0,055	0,024	0,013	0,021	0,008	0,094	0,139	0,062
WILLICH.	312	448	244	—	0,028	0,012	—	0,069	0,037	0,012	0,020	0,008	0,115	0,155	0,079
CORNIL et al. . . .	200	—	—	—	—	—	0,066	0,10	—	0,041	0,05	—	0,140	0,150	—
SCHWAB.	wie CORNIL	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
SCHINZEL.	200	—	—	—	0,040	0,020	—	0,080	0,050	—	0,026	0,016	—	—	—
Eigene Befunde . .	245	345	168	0,033	0,045	0,025	0,059	0,095	0,040	0,032	0,045	0,020	0,127	0,170	0,100

den Befunden über die Gestaltung des Kammerkomplexes. Während PRATT kein Q beobachtete, fand WILLICH es in Ableitung I meist gut ausgeprägt und in Ableitung II mitunter angedeutet, mitunter fehlend. Die Hauptschwankung war bei PRATT in allen Ableitungen stets positiv, bei WILLICH in Ableitung III meist negativ, so daß also bei ihm in der Regel die QRS-Achse linkstypischer war. Nach PRATT ist P I meist negativ, T II und III stets positiv, nach WILLICH T I meist flach positiv, manchmal isoelektrisch, selten flach negativ, T II meist isoelektrisch oder T I entsprechend T III positiv, isoelektrisch oder negativ. Nach PRATT ist eine Standardform des EKG, die wenigstens in der Mehrzahl der Fälle aufträte, nicht zu finden. Dagegen sei, abgesehen vom Rhythmus, im Einzelfall das EKG exakt reproduzierbar, was WILLICH aber nicht bestätigen konnte.

Stellt man die Angaben derjenigen Untersucher zusammen, die die Tiere in Rückenlage aufbanden, so ergeben sich innerhalb dieser Gruppe auch keine einheitlichen Resultate. CORNIL und Mitarbeiter untersuchten 20 Tiere, doch waren nur 15 EKG auswertbar; R war stets positiv. SCHWAB registrierte mit einem Siemens-Universal-Gerät an 60 Tieren in Morphin-Urethan-Narkose, gibt aber an, daß das EKG dadurch nicht beeinflusst wurde. Seine Zeitwerte stimmten mit denen von CORNIL überein. Er fand stets ein positives R I und II, während R III positiv wie negativ sein konnte. ST I war stets isoelektrisch und P I stets positiv. Unsere eigenen Befunde decken sich mit denen von CORNIL und SCHWAB in bezug auf die gemessenen Zeiten, nicht jedoch in bezug auf die Form des EKG, besonders was das Verhalten von R, ST und T in den verschiedenen Ableitungen angeht. Wie PRATT fanden wir des öfteren Rhythmusstörungen und eine große Variabilität des Kurvenverlaufs, wie WILLICH konnten wir aber im Gegensatz zu PRATT keine Konstanz der EKG bei wiederholten Aufnahmen feststellen. Die Befunde von SCHINZEL können hier außer Betracht gelassen werden, da eine besondere Achsen-

ableitung benutzt wurde und die Zahl der Tiere klein war. Ebenso verzichteten wir auf die Besprechung aller früheren Untersuchungen, in denen jetzt veraltete Geräte benutzt wurden.

Daß sich abhängig von der Lagerung der Tiere Verschiedenheiten der Form des EKG ergeben würden, ist natürlich zu erwarten. Schwerer sind jedoch die auseinanderfallenden Angaben über die Gestalt des EKG innerhalb der beiden Untersuchergruppen zu erklären, da weder biologische noch meßtechnische Faktoren dafür in erster Linie ausschlaggebend sein können. Am wahrscheinlichsten scheint uns die Annahme zu sein, daß den Verallgemeinerungen z. B. ein zu geringes Beobachtungsgut zugrunde lag.

Betrachtet man die von den verschiedenen Untersuchungen angegebenen Zeitwerte und berücksichtigt die Frequenzunterschiede, so fällt auf, daß die Daten, abgesehen von der P- und QRS-Dauer, einigermaßen übereinstimmen, die Unterschiede der P- und QRS-Zeiten aber von der Lagerung abhängig zu sein scheinen. Dies ist jedoch nicht der Fall. Wir untersuchten vergleichend eine Reihe von Tieren nach der Versuchsanordnung von WILICH und der unseren, ohne Verschiedenheiten der P- und QRS-Dauer außerhalb der normalen Schwankungsbreite zu finden. Daher müssen andere Gründe erwogen werden; zunächst biologische, wie Ernährungsweise und -zustand, Geschlecht, Alter, Tiergröße und Abhängigkeit von der Herzfrequenz (vgl. LEPESCHKIN⁶). Die Frequenzabhängigkeit von QRS ist nach unseren Messungen nur gering; in dem Frequenzbereich von 200 bis 300 Schlägen pro Minute beträgt die Abnahme etwa 3 msec./50 Schläge. Die anderen angeführten biologischen Variablen in kürzerer Zeit zu analysieren, schien aussichtslos. In Zusammenarbeit mit E. WILLIAM und H. STOBOY von der Physiologischen Anstalt der Freien Universität Berlin versuchten wir deshalb, den Einfluß meßtechnischer Faktoren, die die QRS-Dauer verändern können, abzugrenzen. Dabei ergab sich zunächst, daß selbst ein Papiervorschub von 250 mm/sec nicht ausreicht, um die QRS-Dauer des Meerschweinchen-EKG exakt zu bestimmen. Bei einem Papiertransport von 160 oder 100 mm/sec muß man mit einer Ableseunsicherheit von etwa 3 msec. rechnen. Das sind 25% des von WILICH angegebenen Mittelwertes. Weiter wurde die Einwirkung von Zeitkonstante und Tonfrequenz auf QRS untersucht.

Mit Hilfe eines Thyatrones wurde ein dreiecksähnlicher Impuls von 60 msec. Dauer erzeugt, über einen Universalverstärker verstärkt und mit einer Kathodenstrahlröhre sichtbar gemacht. Der Universalverstärker war ein nach SCHMITZ gebautes, modifiziertes Modell, das als Gleichspannungs- und CW-Verstärker mit variierbarer Zeitkonstante und Tonblende betrieben werden kann. Registriert wurde mit einem Hellige-Photo-Kymographion mit dem schon erwähnten Papiervorschub von 250 mm/sec. Es zeigte sich, daß eine Abnahme der Zeitkonstante bis auf 0,56 sec herunter bei den verschiedensten Frequenzen ohne Einfluß war, daß jedoch sowohl beim CW-Verstärker mit einer Zeitkonstanten von 4 sec wie beim Gleichspannungsverstärker die Abblendung der Frequenzen über 200 Hz sich in einer Verlängerung

von QRS auszuwirken beginnt, die bei 100 Hz in der Größenordnung von 5 millisece. liegt.

Werden also Schleifen mit geringer Eigenfrequenz oder Tonblenden benutzt, die ja im allgemeinen Frequenzen über 120 Hz wegschneiden, ist mit einer Verfälschung zu rechnen, die für das menschliche EKG mit seiner langen QRS-Dauer kaum ins Gewicht fällt, für das Meerschweinchen-EKG aber eine Rolle spielt. Differenzen der QRS-Dauer von etwa 5 millisece. fanden wir auch, wenn wir von Meerschweinchen gleichzeitig mit dem Atlasgerät unter Benutzung der Tonblende und der oben beschriebenen Apparatur ableiten. Ebenso, wenn wir hintereinander am gleichen Tier mit dem Atlasgerät ohne und mit Frequenzblende schrieben. Da wir bei unseren Untersuchungen stets mit Tonblende gearbeitet hatten, ist unser QRS-Wert als zu lang anzusehen. Der Vergleich der Mittelwerte von PRATT und WILICH mit dem unseren zeigt aber nach einer Korrektur um 5 millisece. noch keine Übereinstimmung. Es ist deshalb noch an andere Ursachen zu denken, z. B. daran, daß durch zu geringe Dämpfung der Schleifen zu kurze QRS-Zeiten vorgetäuscht werden können, daß schließlich die Ausmessung stets subjektiven Schwankungen unterliegt, oder ein biologischer Faktor unberücksichtigt blieb. Für diesen letzten Punkt spricht auch die Tatsache, daß wir bei einer Reihe von Tieren, deren EKG wir mit einem Siemens-Universalgerät aufnehmen konnten, nur QRS-Zeiten fanden, die zwischen 15 und 20 millisece. betrugen, also alle oberhalb des von WILICH angegebenen Mittelwertes lagen. Auf die P-Dauer wirkt sich die Einschaltung der Tonblende nicht sicher meßbar aus.

Das Fehlen einer für die Mehrzahl der Tiere typischen EKG-Form, die Unmöglichkeit, das EKG eines einzelnen Tieres bei wiederholten Aufnahmen auch nur einigermaßen genau zu reproduzieren und die Tatsache, daß genaue Zeitbestimmungen mit den handelsüblichen Elektrokardiographen wegen zu langsamen Papiervorschubes nicht möglich sind, lassen zumindest das nicht narkotisierte Meerschweinchen als Versuchstier für elektrokardiographische Untersuchungen ungeeignet erscheinen.

Literatur.

- ¹ PRATT, C. L. G.: *J. of Physiol. (E)* **92**, 268 (1938). — ² WILICH, G.: Dissertation. Hamburg 1947. — ³ CORNIL, L., E. GIRAUD-COSTA u. Y. POURSIRES: *C. r. Soc. biol. Paris* **85**, 1336 (1933). — ⁴ SCHWAB, R.: *Z. exper. Med.* **103**, 1 (1938). — ⁵ SCHINZEL, G.: Dissertation. München 1933. — ⁶ LEFESCHKIN, E.: *Das Elektrokardiogramm*, Dresden u. Leipzig, 1947.

Dr. Karl BARTMANN, Pharmakologisches Institut der Freien Universität,
Berlin-Dahlem, Thielallee 69/73.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Leiter: Prof. Dr. F. BÜCHNER).

Das Verhalten der Schilddrüse bei akuter Insuffizienz der Wärmeregulation.

Von

JOSEF PICHOTKA.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Februar 1952.)

Das Verhalten der Schilddrüse bei der akuten Durchbrechung der Wärmeregulation durch starken Wärmeentzug ist kaum untersucht worden. Bei der langen Latenzzeit der stoffwechselsteigernden Wirkung des Schilddrüsenhormons scheint es nicht naheliegend, an eine Reaktion der Schilddrüse in relativ kurzfristigen Abläufen zu denken. Uns war nur eine Arbeit zugänglich, die zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen auf dieses Problem gestoßen war¹.

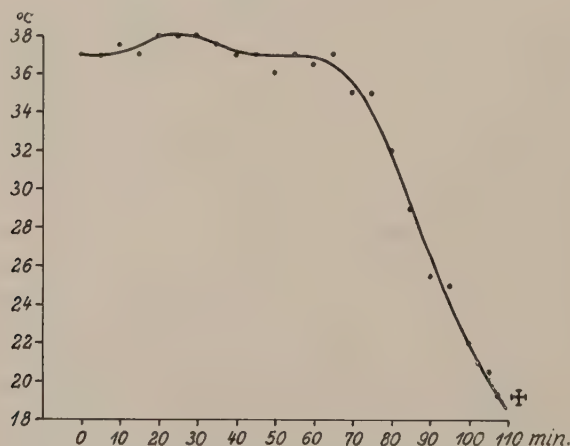


Abb. 1. Rectaltemperatur bei ununterbrochener Berieselung mit Wasser von 15° C (Tier K 1).

Abb. 1 und 2. Verlauf der Rectaltemperatur bei akuter Insuffizienz der Wärmeregulation.

Versuchsführung und Beobachtungen.

Die akute Insuffizienz der Wärmeregulation wurde durch Berieselung mit kaltem Leitungswasser herbeigeführt. Dazu wurden die Meerschweinchen in enge Drahtkäfige gesperrt und unter eine Kaltwasserbrause gestellt. Die ganze Oberfläche des Tieres wurde auf diese Weise gleichmäßig durchnäßt. Während des Versuches wurde in kurzen Abständen die Rectaltemperatur gemessen. Das Quecksilberthermometer wurde dazu 6 cm tief in den Enddarm eingeführt. Die Zahl der Versuchstiere betrug 26.

Unter diesen Versuchsbedingungen trat der Spontan Tod der Tiere im allgemeinen ein, wenn die Rectaltemperatur auf 20—17° C gefallen war. Kurz vor dem Todeseintritt ging die stark verlangsamte Atmung regelmäßig in Schnappatmung über. Bei ununterbrochener Berieselung mit Wasser von etwa 15° C waren die tödlichen Rectaltemperaturen in 1—2 Std erreicht. Der Temperaturverlauf unter diesen Bedingungen zeigt ein charakteristisches Verhalten (Abb. 1). Nach einer kürzeren oder längeren Periode wenig erniedrigter und im Beginn manchmal erhöhter



Abb. 2. Rectaltemperatur bei intermittierender Abkühlung mit Wasser von 15° C. Die schwarzen Kolonnen am oberen Rand des Diagramms geben die Abkühlungsperioden an.

Rectaltemperaturen erfolgt ein steiler Abfall bis zum Todeseintritt. Bei einer Anzahl von Tieren wurde die Berieselung in verschiedener Weise von kürzeren oder längeren Pausen unterbrochen, in denen die Tiere sich selbst überlassen blieben. Dadurch wurde der Abfall der Temperatur verlangsamt. Die Dauer der Unterkühlung bis zum Eintritt des Todes wurde auf diese Weise beliebig bis auf 8 Std ausgedehnt. Der Verlauf der Rectaltemperatur bei dieser Versuchsführung ist an einem Beispiel in Abb. 2 dargestellt.

Sieben auf tödliche Temperaturen unterkühlte Tiere starben spontan; acht weitere wurden im unterkühlten Zustand getötet, zumeist kurz vor Eintritt der Agone. Die genauen Daten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

In einer 2. Gruppe von 11 Tieren wurde die gleiche Form der Unterkühlung angewandt, ohne daß sie bis zum tödlichen Ausgang fortgesetzt wurde. Die Tiere wurden in dieser Weise an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen für Stunden auf einer Körpertemperatur gehalten, die weit unterhalb des normalen Bereiches liegt. Am Ende der Versuchszeit

wurden die Tiere getötet. Die Versuchsdaten sind in der Tab. 2 zusammengefaßt. Die Schilddrüsen wurden in der gleichen Weise behandelt, wie es in der vorhergehenden Arbeit beschrieben wurde⁷.

Tabelle 1. *Akut tödliche Unterkühlung.*1. *Tiere, die spontan starben.*

Nr.	Versuchsdauer	Körpertemperatur bei Todeseintritt
K 1	1 Std 45 min	19,2°
K 2	1 „ 15 „	19,0°
K 3	1 „ 40 „	20,0°
M 3	3 „ 40 „	17,0°
M 4	3 „ 15 „	21,0°
M 5	1 „ 45 „	18,5°
B 4	8 „	18,0°

2. *Tiere, die im unterkühlten Zustand getötet wurden.*

Nr.	Versuchsdauer	Körpertemperatur bei der Tötung
B 1	7 Std	19,5°
B 2	7 „	17,8°
B 3	8 „	18,5°
B 5	7 „	20,0°
B 6	7 „ 30 min	24,0°
B 9	7 „	21,0°
Q 4	8 „	32,5°
Q 6	8 „	30,0°

Tabelle 2. *Wiederholte akute Unterkühlung.*

Nr.	Zahl der Versuchstage	Dauer des einzelnen Versuchs (Stunden)	Temperaturbereich, bis zu dem abgekühlt wurde
C 1	7	6	25—30°
C 2	7	6	25—30°
C 3	7	6	25—30°
D 1	10	5	25—30°
D 2	10	5	25—30°
D 3	10	5	25—30°
Q 1	2	7	23—26°
Q 2	2	7	21—26°
H 4	8	6	30—34°
B 8	4	7	20—30°
M 6	14	3	19—22°

Histologische Befunde.

Die Schilddrüsen der 15 Tiere, die akut tödlich unterkühlt wurden, zeigen ein ziemlich einheitliches Bild. Die Follikel sind meist mittelgroß bis klein und mit Kolloid gefüllt. Im Kolloid finden sich mäßig viele bis

sehr zahlreiche perlenförmige Aussparungen. Es besteht mithin das Bild der beginnenden Entspeicherung des Kolloids. Das Epithel ist meist abgeflacht bis kubisch mit quergestellten, ziemlich dichten Kernen. Die Blutgefäße sind ohne erhöhte Blutfüllung.

Das Epithel zeigt in keinem Falle eine sichere Mitbeteiligung im Sinne einer Aktivierung. Dagegen ist die Zahl der Aussparungen im Kolloid gegenüber denen der gleichzeitigen Kontrollschilddrüsen stark erhöht. Innerhalb der Versuchs-

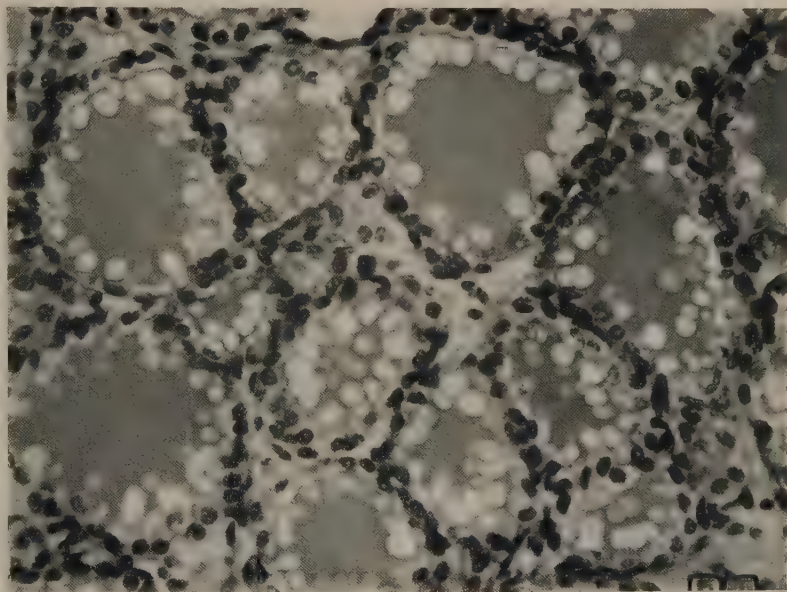


Abb. 3. Schilddrüse von einem akut tödlich unterkühlten Tier (K1). Todeseintritt nach 105 min bei 19,2° C. Auftreten sehr zahlreicher Randvakuolen in allen Abschnitten der Schilddrüse. (Vergleiche Abb. 5a der vorangehenden Arbeit.)

gruppe sind diese Veränderungen am stärksten ausgeprägt bei den 3 Tieren, die in der kürzesten Zeit tödlich unterkühlt wurden (K 1–3). Dagegen ist es gleichgültig für das histologische Bild, ob die Tiere spontan gestorben sind oder im Zustand der Unterkühlung getötet wurden.

Nach 7 Tagen täglich mehrstündiger Unterkühlung findet sich im großen das selbe Bild. Die Follikel sind von mittlerer Größe und enthalten fast ohne Ausnahme Kolloid, das z. T. aber schon erhebliche Lücken aufweist und in kleinen Follikeln manchmal vollkommen wabig erscheint. Das Epithel bietet im allgemeinen ein Bild, wie es während der Adaptation an niedere Umgebungstemperaturen nach gleichen Zeiten gesehen wird. Neben den flachen, meist dunkelkernigen Epithelzellen finden sich in zentral gelegenen Follikeln gruppenweise oder einen ganzen Follikel bildend hohe kubische Zellen von großer Helligkeit. Die dazugehörigen Kerne sind groß und rund und von feiner gleichmäßiger Chromatinverteilung. Die Konturen dieser Zellen ragen zungenförmig in die Follikel hinein, so daß sie insgesamt eine gleichmäßig kurvig ausgeschnittene innere Follikelgrenze bilden,

gegenüber der glatten Begrenzung normaler Follikel. Insgesamt stellen die so veränderten Epithelien nur einen kleinen bis mäßigen Anteil an der Gesamtheit dar. Die peripheren Abschnitte sind nicht daran beteiligt. Daneben treten in den zentralen Abschnitten die normalerweise zu dieser Jahreszeit vorhandenen Knospen in gesteigertem Maße auf.

Nach 10 tägiger täglicher Unterkühlung hat der Kolloidgehalt und die Follikelgröße im allgemeinen weiter abgenommen. Das Epithel ist schon zum großen Teil kubisch. Ein mäßiger bis erheblicher Anteil der zentralen Follikelepithelien weist die Zeichen der höchsten Aktiviertheit auf. Die Häufung von Knospen und soliden Zellhaufen in den zentralen Abschnitten hat weiter zugenommen. Die peripheren Follikel sind an den Veränderungen erheblich beteiligt. Die Venen sind sehr stark mit Blut gefüllt. Bei einigen Tieren findet sich in begrenzten Gebieten auch eine Steigerung der Capillarfüllung.

Als Gesamtergebnis dieser Versuchsgruppe ist festzustellen, daß es bei allen Versuchstieren zur Kolloidausschüttung kam, die sich besonders eindrucksvoll an den Tieren feststellen ließ, die in 1—2 Std zu Tode gekommen waren (Abb. 3). Bei täglich wiederholter akuter Unterkühlung finden sich außerdem Epithelveränderungen. Zellhaufen und Knospen nehmen an Zahl und Ausdehnung zu. Das Epithel erhöht sich im allgemeinen und erreicht bei Tieren mit mehr als 1 Woche Versuchszeit in kleinen umschriebenen zentralen Bezirken eine auffallende Höhe und Helligkeit mit großen runden und blassen Kernen, also das Bild des hochaktiven Schilddrüsenepithels. Die Blutfülle der kleinen Venen ist manchmal erhöht, im allgemeinen dagegen nicht die der Capillaren.

Besprechung der Ergebnisse.

Das wesentliche Ergebnis der hier berichteten Experimente ist die Tatsache, daß die Schilddrüse von Meerschweinchen in akuter Hypothermie von 1—2 Std Dauer bereits erhebliche Teile des Kolloidgehaltes verlieren kann. Dabei treten geringe Erhöhungen und Aufhellungen der Epithelien in den Gebieten auf, in denen die Kolloidvakuolen in größerer Zahl sichtbar werden. Diese Epithelveränderungen liegen im allgemeinen im Streubereich der normalen Variation und könnten wohl erst mit größeren Versuchszahlen zur Signifikanz gebracht werden. Der Grad der Kolloidausschüttung ist größer, als er in gleichen Zeiten mit erheblichen Dosen von thyreotropem Hormon hervorgerufen werden kann².

Die Beobachtungen stimmen im wesentlichen überein mit den Ergebnissen von ARIEL und WARREN¹ am Kaninchen. Diese Autoren beobachteten ebenfalls in Versuchen von wenigen Stunden Dauer einen starken Kolloidverlust und erhebliche Veränderungen des Follikelepithels. Zu den Epithelveränderungen ist zu bemerken, daß die Kaninchenschilddrüse offenbar viel stärker reagiert als die Schilddrüse des Meerschweinchens. Beim Meerschweinchen ist entsprechend die Variation des normalen histologischen Schilddrüsenbildes geringer.

Eine tägliche Wiederholung des hypothermischen Zustandes führt zu einem Bild der allgemeinen starken Aktivierung des Follikelepithels in der gleichen Weise, wie es beim dauernden Aufenthalt bei niederen

Umgebungstemperaturen auftritt. Die Zeit bis zum Erreichen dieses aktiven Zustandes ist für beide Versuchsbedingungen zumindest größenordnungsmäßig gleich. Es wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, ob die Dauer oder sonstige Bedingungen der täglichen Hypothermie für die Aktivierungsgeschwindigkeit von Bedeutung sind. Des weiteren wurde nicht beobachtet, ob die wiederholte Hypothermie eine Änderung in der Reaktion der Tiere herbeiführt.

Aus dem Vorkommen der Kolloidausschüttung bei kurzfristiger Unterkühlung allein kann nicht der Schluß gezogen werden, daß die Schilddrüse eine wesentliche Rolle in den durch diesen Zustand ausgelösten Regulationsvorgängen spielt.

Nach der jetzt vorherrschenden Meinung ist die Schilddrüse ausschließlich bei langfristigen Vorgängen beteiligt, die mit einer Änderung des Grundumsatzes einhergehen. Es liegen aber auch Beobachtungen vor, die an eine andere Rolle der Schilddrüse denken lassen. MONTUORI⁶ hatte nachgewiesen, daß die Transfusion des Blutes von abgekühlten Hunden bei den Empfängertieren Stoffwechselsteigerungen hervorrief. SCHENK⁸ zeigte, daß dieser Effekt von dem Erhaltensein der Schilddrüse bei dem abgekühlten Tier abhing. Nach Thyreoidektomie blieb die Wirkung aus. MANSFELD und v. PAP³ konnten nachweisen, daß der gleiche Mechanismus der Stoffwechselbeeinflussung auch am isolierten Kaninchenherzen auftritt. Der Glucoseverbrauch isolierter Kaninchenherzen wird durch das Serum abgekühlter Tiere erhöht, während er von dem Serum im Warmen gehaltener Tiere herabgesetzt wird. Nach Schilddrüsenentfernung verschwindet dieser Einfluß. Der Sauerstoffverbrauch des isolierten Muskels zeigt das gleiche Verhalten⁴. Von diesen Ergebnissen ausgehend, hat die MANSFELDSche Schule in ausgedehnten Untersuchungen die Existenz hormonaler Substanzen nachgewiesen, die zeitlich unmittelbar regelnd in den Stoffwechsel eingreifen und deren Auftreten vom Vorhandensein der Schilddrüse bzw. einer adäquaten Menge Thyroxin abhängig ist⁵.

Wenn auch unsere Beobachtungen nicht unmittelbar zur Stützung der MANSFELDSchen Ergebnisse herangezogen werden können, so sind sie doch zweifellos von einem heuristischen Wert für die Annahme einer zeitlich unmittelbaren Wirkung der Schilddrüse im Dienste der Wärmeregulation.

Zusammenfassung.

In Experimenten an 26 Meerschweinchen wurde gezeigt, daß akute tödliche Unterkühlung bereits in einer Zeit von 1—2 Std zu einer erheblichen Ausschüttung des Follikelkolloids der Schilddrüse führen kann.

Literatur.

- ¹ ARIEL, J., u. S. L. WARREN: *Cancer Research* **3**, 454 (1943). — ² KUMMER, H. J.: *Endokrinologie* **20**, 326 (1938). — ³ MANSFELD, G., u. L. v. PAP: *Pflügers Arch.* **184**, 281 (1920). — ⁴ MANSFELD, G.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **196**, 573 (1940). — ⁵ MANSFELD, G.: *Experientia* **3**, 353, 398 (1947). — ⁶ MONTUORI, A.: *Ricerche bioterminche. Napoli* 1904. — ⁷ PICHOTKA, J.: (im Druck). — ⁸ SCHENK, P.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **92**, 1 (1922). — *Klin. Wschr.* **1924** II, 1454, 1502.

Dr. Josef PICHOTKA, Physiologisches Institut der Universität Freiburg i. Br.

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Hüfferstiftung) Münster i. W. (Direktor: Professor Dr. P. PITZEN).

Untersuchungen über Veränderungen der Nebennierenrinde unter dem Einfluß einer unbehandelten und behandelten Tuberkuloseinfektion.

Von

HELMUT RÖSSLER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Februar 1952.)

Die Ergebnisse der modernen Hormonforschung haben die hervorragende Rolle der Nebennierenrinde (NNR) im Ablauf vieler körperlicher Reaktionen erwiesen und manche neuen Erkenntnisse sowohl über ihre Beziehungen zu übergeordneten Schaltorganen als auch über die Wirkungen ihrer Secrete erbracht. Der Einfluß des hypophysär-adrenalen Reglersystems ist bei vielen physiologischen und pathologischen Vorgängen heute bekannt oder zumindest erahnt. Daß dabei auch die beteiligten Drüsenorgane selbst tiefgreifenden Veränderungen unterliegen, wurde in Untersuchungen zahlreicher Forscher des In- und Auslandes beobachtet. Das am leichtesten zugängliche und gleichzeitig am stärksten beteiligte Organ dieses funktionellen endokrinen Systems ist die NNR.

Die vorliegende Arbeit setzt sich zur Aufgabe, am Modell der Knochentuberkulose Einblicke in die Morphologie und den Secretionsmechanismus der NNR zu gewinnen, wie sie unter verschiedenen, im Verlaufe der Tuberkuloseerkrankung auftretenden Reizbedingungen und unter der Einwirkung von Arzneimitteln beeinflußt werden. Die dabei gemachten Beobachtungen lassen rückläufig Schlüsse zu auf die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen-NNR-System einerseits und dem Infektionsgeschehen sowie seine Beeinflussung durch Therapeutica andererseits. Bei den Untersuchungen haben wir besonderen Wert auf die Erfassung derjenigen Veränderungen gelegt, die sich unter einer *chronischen*, über lange Zeit wirkenden Infektionsbelastung abspielen. Dafür bot uns die Knochentuberkulose die am besten geeignete Verlaufsform.

Versuchsanordnung und Methodik.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, bei denen sich die tuberkulöse Knocheninfektion am leichtesten erzielen und ihr lokaler und allgemeiner Ablauf am besten beobachten läßt. Zur Impfung wurden Tuberkelbacillen vom Typ. *humanus* verwendet, da diese beim Kaninchen eine ausgesprochen chronische Erkrankung hervorrufen und nicht durch foudroyanten Verlauf frühzeitig zum Tode führen. Die

Krankheitsprozesse blieben bei einmaliger Infektion im allgemeinen auf den Ausgangsherd beschränkt, bewirkten aber gleichzeitig eine Umstimmung des Organismus, wie sie sich durch das Verhalten des Blutbildes, die später zu beschreibenden Drüsenveränderungen und gelegentliche Streuungen in die umgebenden Weichteile und in andere Organe erkennen ließ. Durch die Wahl des Inokulationsortes und der Erreger wurde ein Krankheitsbild erzielt, das in seiner Eigenart weitgehend dem der menschlichen Knochen- und Gelenktuberkulose zu entsprechen scheint.

Bei 103 Kaninchen wurde nach der von W. KOCH angegebenen Methode eine stecknadelkopfgroße Trockenkultur der Bakterien durch ein Bohrloch in die distale Epiphyse des rechten Oberschenkels kurz oberhalb des Kniegelenkes eingebracht und die Wunde durch Hautnaht geschlossen.

58 der Tiere blieben unbehandelt und dienten zur Beobachtung der einzelnen Krankheitsphasen: Von ihnen wurden je 8 am 3., 7., 16. und 40. Tage sowie in der 20. Woche nach der Infektion getötet.

Bei 18 Kaninchen setzten wir zusätzliche Reizbedingungen, indem wir bei je 6 der Kaninchen in der 10. bis 12. Krankheitswoche, während die Tuberkuloseprozesse einen stationären, relativ gutartigen Charakter angenommen hatten, eine s.c. Reinfektion mit der doppelten Dosis desselben Erregerstammes, eine s.c. Injektion von 5 cm³ Benzol und einen Kältereiz setzten. Die Tiere wurden dabei 8 Tage lang bei einer Temperatur von 0—5° C gehalten. Diese Tiere wurden am 10. Tage nach dem Einsetzen der Zusatzbelastung getötet, sofern sie nicht inzwischen ad exitum gekommen waren.

Bei 35 Kaninchen führten wir von dem der Impfung folgenden Tage an eine Behandlung mit den gebräuchlichen Tuberkulosemitteln durch. Und zwar erhielten 10 Tiere Streptomycin (0,8 g Dihydrostreptomycin „Abbott“ pro die in 2 Einzelgaben), 10 Tiere Natr.-Paraaminosalicylsäure (Aminox „Höchst“ 0,5 g tägl. in 6stündigen Intervallen), 10 Tiere Conteben (0,025 g tägl. per os) und 5 Tiere Tb VI (0,05 g tägl. subcutan). Die Beobachtungszeit aller behandelten Kaninchen betrug 19 bis 20 Wochen.

Blutausstriche und Leukocytenzahlen wurden in der 1. Woche täglich, später 2mal wöchentlich kontrolliert. Nach der Tötung wurden die Tiere gewogen und Nebennieren und Milz untersucht. Lymphknotenschwellungen waren nur bei einzelnen Kaninchen nachzuweisen.

a) Nebennieren: Entsprechend einem modifizierten JORES-Test wurden beide Nebennieren gewogen und das Verhältnis beider Organe zum Körpergewicht nach der Formel

$$\frac{\text{Gesamtgewicht beider Nebennieren in mg} \times 100}{\text{Körpergewicht in g}}$$

bestimmt.

Die Fixierung der Organe geschah mit 5% Formalin für 5—6 Tage, dann wurden Gefrierschnitte von 5—10 μ Dicke für die Übersichtspräparate und von 60 μ für die histochemischen Beobachtungen hergestellt.

Neben Übersichtsfärbungen mit Hämatoxylin-Eosin und Azan kamen die folgenden *histochemischen* Verfahren zur Anwendung:

1. Färbung mit Sudan III und mit Osmiumtetroxyd. Kontrollschnitte wurden jeweils vorher mit Aceton oder Alkohol extrahiert und anschließend mit den genannten Farbstoffen behandelt.

2. Ein Teil der dicken Schnitte wurde zur Entfernung der manchmal störenden Ascorbinsäure mit Jod vorbehandelt und mit 5% Natr. Thiosulfat wieder entfärbt. Die Schnitte wurden dann zur Vornahme der folgenden „Ketosteroidreaktionen“ benutzt:

a) Semicarbazidreaktion nach REICHSTEIN. Gleichzeitig setzten wir Kontrollschnitte einer Blanklösung ohne Semicarbazidzusatz an.

b) Phenylhydrazinreaktion (modifiziert nach BENNETT). Hierbei kommt es zu einer — je nach dem Gehalt an reagierenden Substanzen — stärkeren oder schwächeren Gelbfärbung in der hormontragenden Rindenzone. Kontrollschnitte wurden ebenfalls durch eine Blanklösung ohne Phenylhydrazinzusatz geführt und blieben ungefärbt.

c) Plasmalreaktion nach FEULGEN und VOIT in der Modifikation nach BECHER. Formolfixierte Schnitte zeigten dabei die gleichen Ergebnisse wie die nach der Originalmethode mit Formol-Sublimat-Cadmiumsulfatlösung behandelten. Es kam dabei in den reagierenden Schichten der NNR zu einer kräftigen blauviolettten Färbung.

d) Ein Teil der Schnitte aus a) wurde nochmals mit Phenylhydrazin behandelt wie unter b) geschildert. Die Präparate aus der Originallösung blieben unverändert, die aus der Kontrollösung stammenden ergaben eine positive Phenylhydrazinreaktion.

e) Frisch fixierte und mit Jod vorbehandelte Schnitte aller NNR wurden 6 und 12 Std lang mit Aceton und Alkohol extrahiert und anschließend den Reaktionen 1—4 unterzogen. Die „Ketosteroidreaktionen“ blieben hier in allen Präparaten negativ.

f) Zum Nachweis der Ascorbinsäure unterzogen wir frische Schnitte aller Drüsen dem Schwärzungsverfahren mit Silbernitrat (modifiziert nach ROMEIS).

Selbstverständlich ist keiner der hier aufgeführten histochemischen Teste spezifisch für die gesuchten Hormone. Zu ihrer Verwendung ist aber folgendes zu sagen: Alle aktiven NNR-Stoffe sind Abkömmlinge des Steranringes, die zum Teil am C-Atom 11 oder 17 oxydiert sind, neutral reagieren und Keton- oder Aldehydcharakter haben. Als Reagentien auf Aldehyde und Ketone dienen das Phenylhydrazin, das zu Phenylhydrazon oxydiert wird, Semicarbazid, das zu Semicarbazon oxydiert wird und ferner das Anhydrid der schwefligen Säure, das zu Schwefelsäure oxydiert wird (Plasmalreaktion mit SCHIFFSchem Reagens).

Diese Reaktionen sind streng an die Gegenwart aktiver Carbonylgruppen gebunden. Im Bereich der äußeren Zona reticularis der NNR ist ein Stoff oder ein Gemisch von Stoffen vorhanden, das unlöslich in Wasser, aber löslich in Aceton und Alkohol ist, mit Phenylhydrazin Hydrazone und mit Semicarbazid Carbazone sowie eine positive Plasmalreaktion ergibt. Die Bildung der Hydrazone wird durch vorherige Behandlung mit Semicarbazid (das die reaktionsfähigen Carbonylgruppen bereits abbundet) in methylalkoholischer Lösung mit Natriumacetat verhindert, nicht aber mit Natriumacetat in methylalkoholischer Lösung allein. Ebenso wird die Plasmalbildung durch vorherige Behandlung mit Semicarbazid oder Phenylhydrazin verhindert. Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß die schweflige Säure

und das Phenylhydrazin mit Ketogruppen reagieren. Verbindungen mit diesen Löslichkeitsverhältnissen und chemischen Eigenschaften sind gewöhnlich nicht in anderen Zonen der Rinde enthalten. Wir möchten also mit BENNETT, DEANE u. GREEP, G. u. M. SAYERS, TONUTTI u. a. annehmen, daß mit den genannten Reaktionen die biologisch aktiven Rindenstoffe erfaßt werden.

Osmiumsäure färbt in der NNR etwa die gleichen Schichten an, wie die Phenylhydrazin- und Plasmalreaktion. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß die Lokalisation der osmiophilen Substanz in etwa den im morphologischen Präparat (Häm.-Eosin, Azan) sichtbaren intracellulären Bläschenstrukturen entspricht. Es geht mit Wahrscheinlichkeit ebenfalls Verbindungen mit den Ketosteroiden ein, färbt aber anscheinend auch einfache Lipoide. Wir finden die Osmiumschwärzung daher auch in Gebieten, in denen sich degenerative Zellveränderungen abspielen. Nach HOERE wird Cholesterin durch Osmiumsäure nicht geschwärzt. Bemerkenswert ist dagegen die Tatsache, daß Desoxycorticosteronacetat Osmiumtetroxyd reduziert.

Sudan III reagiert offenbar mit allen im Gewebe vorkommenden Fettstoffen, also sowohl mit den Steroiden, als auch mit den einfachen Triglyceriden. Die Färbung im Rindenpräparat erstreckt sich je nach Fettgehalt über alle Schichten und zeichnet sich auch besonders deutlich in Gegenden fettiger Degeneration ab. Die Reaktion ist nicht an Ketogruppen gebunden und zeigt daher auch keine völlige Parallelität mit den übrigen Reaktionen. Beobachtungen, die sich allein auf die Sudanophilie stützen, sind daher nicht ausreichend.

Die Ascorbinsäure ist die einzige Substanz im Protoplasma, die Silbernitrat bei niedrigem pH reduziert (obgleich noch andere Stoffe im neutralen und alkalischen Milieu reduzieren). Ihre histochemischen Nachweismethoden beruhen daher vor allem auf der Umsetzung mit *Argentum nitricum*. Der Gehalt der NNR an Vitamin C geht im wesentlichen parallel mit ihrem Aktivitätszustand: Bei Funktionssteigerung kommt es zur Abnahme der Ascorbinsäure, die Körnchen werden feiner und finden sich vermehrt in den Zellinterstitien. Eine Abgrenzung des Vorkommens in verschiedenen Zonen ist aber weniger gut möglich als bei den Lipoiden. Wir finden die Granula sowohl in den Teilen der Drüse, die auf die übrigen Farbteste ansprechen als auch in den ungefärbten. Eine spezifische Wirkung des C-Vitamins im Zusammenhang mit der Drüsensekretion ist noch nicht bekannt. Sein Gehalt und seine vorwiegende Lokalisation dienen aber als Indicator für ein allgemeines Ansteigen oder Absinken der Stoffwechselprozesse, die die sekretorische Aktivität begleiten.

Ergebnisse der Untersuchungen.

Bei *normalen, gesunden* Kaninchen, die unter keinerlei erkennbaren Reizbedingungen standen, ist die Unterteilung der NNR in drei morphologischen Schichten: Glomerulosa, Fasciculata und Reticularis einigermaßen klar zu erkennen. Die einzelnen Zonen sind nicht scharf gegeneinander abgesetzt, sondern gehen vielfach verzahnt ineinander über. Zwischen der bindegewebigen Kapsel und den bereits pallisadenförmig angeordneten Glomerulosazellen liegt, teils gut, teils weniger deutlich differenzierbar, noch ein flacher, syncytiumartiger Zellverband, dessen Elemente sich markwärts entfalten und die typische Gestalt der Glomerulosazellen annehmen. Diese ergeben nach etwa 8—12 Lagen positive Farbreaktionen auf Lipoide und werden größer, blasiger und heller. In ihrem Protoplasmaleib finden sich dann wabige Strukturen.

Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß es sich dabei um Vakuolen handelt, in denen die Farbkörnchen eingeschlossen sind (besonders deutlich bei der Osmiumfärbung).

Es sind dies die Charakteristica der Fasciculata-Zellen, die sie bis zur Hälfte der Rindenbreite oder bis zum Übergang des mittleren zum inneren Rindendrittel beibehalten. Die Lipoidfärbung blaßt dann ab (Phenylhydrazin-, Plasmal- und Osmiumfärbung hören in der Regel schon etwas eher auf) und die Zellen zeigen mehr und mehr Symptome regressiver Veränderungen: Sie werden nach dem Mark zu kleiner und unregelmäßig geformt, das Protoplasma wird dunkler und verliert seine feine Wabenstruktur. Die Zellkerne werden pyknotisch und lassen z. T. Karyorrhesis erkennen. Zwischen den einzelnen Zellen finden sich verschiedentlich freie Pigmentkörperchen und größere, lipoidhaltige Vakuolen. Bindegewebisfärbungen ergeben eine stärkere Umspinnung der Zellen mit Gitterfasern. Damit ist über die Zona reticularis die Grenze zum Mark erreicht.

In den Ascorbinsäureschnitten sind die Silberkörnchen in großer Menge über die ganze Rinde verteilt. Eine dichte Ansammlung findet sich im Bereiche der subcapsulären Zellagen, in der überwiegenden Mehrheit intracellulär gelegen. Am Übergang zwischen Glomerulosa und Fasciculata besteht eine schmale Zone relativer Armut an reduzierender Substanz, aber im ganzen Gebiet der in den anderen Präparaten mit den Farbreaktionen kenntlich gemachten Zone kommt es wieder zu besonders dichter Anhäufung der Körnchen, die hier etwas größer als in den anderen Rindenteilen erscheinen und auch z. T. extracellulär in den Spatien zu finden sind. Nach innen zu bis zum Mark liegen ebenfalls noch reichlich schwarze Partikelchen, aber hier wieder fast ausschließlich intracellulär und nach der Medulla zu etwas feiner werdend.

Diese Veränderungen beim gesunden Normaltier möchten wir den folgenden Untersuchungen an tuberkulös erkrankten Kaninchen zugrundelegen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Veränderungen im typischen Aufbau der NNR wie in der Verteilung und Menge der Lipoidkörper auch in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und interkurrenten Belastungen wie Schwangerschaft usw. eintreten. Ebenso wirken sich Schwankungen des jeweiligen körperlichen Allgemeinzustandes und Änderung der Kostform auf die Rindenbefunde aus. Weitere Unterschiede ergeben sich in den verschiedenen Teilen der Drüse, je nachdem ob man Schnitte aus der Mitte oder den Enden des Organs oder aus der Hilusnähe untersucht. Häufig kommen anatomische Varietäten vor wie eingesprengte, sekundäre Drüsen mit vollständiger Schichtenstruktur oder versprengte Markinseln, die die Beurteilung noch weiter erschweren. Zentrale, um das Mark gelegene Anfärbungen mit Fettfarbstoffen dürften im wesentlichen auf die sich dort abspielenden Alters- und Zerfalls-

erscheinungen zu beziehen sein und sind streng von den eigentlichen „Hormonreaktionen“ zu trennen. Deutliche fettige Degenerationsherde haben wir bei völlig normalen Tieren auch in der innersten Zone nicht angetroffen.

I.

Im Folgenden sollen die Befunde der einzelnen Versuchsgruppen geschildert werden:

1. *Am 3. Tage nach der Erstinfektion* zeigten sich an den Nebennieren hinsichtlich Größe, Gewicht, histologischem Aufbau und dem Ausfall der histochemischen Farbreaktionen keinerlei signifikanten Unterschiede zu normalen Tieren.

In der Milz fielen mehr regressiv veränderte Lymphocyten und vermehrt Leukocyten auf. Das Blutbild ergab teils normale, teils etwas erhöhte Leukocytenzahlen. Lymphocyten und Eosinophile sind bei über der Hälfte der Tiere vermindert, bei den übrigen normal.

2. *Am 7. Tage nach der Infektion* sind bei der Mehrzahl der Kaninchen die Nebennieren größer und schwerer als im Normalfall (der Gewichtsquotient steigt an, Abb. 1). In der Rinde erscheint die farbgebende Fasciculataschicht verbreitert — sowohl relativ als auch absolut mit der Verbreiterung des Gesamtrindenquerschnittes. Die histochemischen Reaktionen sind kräftig und reichen in einigen Fällen nach innen zu bis zur Markgrenze. Bei den Sudanschnitten fallen bei einigen Tieren klumpige Anhäufungen roter Substanz in den inneren Rindengebieten auf, die offenbar als Ausdruck fettiger Degenerationserscheinungen anzusehen sind. Auffällig ist außerdem, daß die Phenylhydrazinfärbung deutlich schmaler ausfällt als die anderen Reaktionen.

In der Milz findet sich relative Zellarmut, besonders die Lymphocyten sind deutlich vermindert und zeigen noch mehr regressive Veränderungen als bei der 1. Versuchsgruppe. In den verhältnismäßig zahlreichen Leukocyten erkennt man z. T. phagocytierte Lympho- und Erythrocyten.

Im strömenden Blut sind die Werte der Lymphocyten und Eosinophilen bei allen Tieren deutlich abgesunken, die Gesamtleukocyten sind durchweg vermehrt. Außerdem finden sich 2—6% pyknotische Lymphocyten und 2—3% Plasmazellen.

3. *Am 16. Tage nach der Infektion* sind die Gewichtsquotienten der Nebennieren im Durchschnitt noch etwas mehr vergrößert. Histochemisch lassen 4 von den 10 Tieren bereits eine leichte Verschmälerung der gefärbten Schicht erkennen, bei den restlichen 6 Kaninchen ist sie noch verbreitert oder normal breit. Gleichzeitig fällt bei allen Tieren eine kapselwärtige Verschiebung der Farbzone unter Verschmälerung der ungefärbten Glomerulosa auf. Die Sudanfärbung beginnt in einigen Fällen schon kurz unterhalb der Kapsel und reicht bis in Marknähe, während sich die anderen Reaktionen im wesentlichen auf die Fasciculata beschränken. — In Marknähe finden sich noch mehr Degenerationserscheinungen als vorher. Die regressiven Veränderungen an den

Zellen reichen vom Mark aus weiter peripherwärts als am 7. Tage, vereinzelt sogar bis über die Mitte der Rinde.

In der Milz herrscht noch ein ähnliches Bild wie am 7. Tage vor. Im Blut liegen die Gesamtleukocytenwerte im allgemeinen wieder etwas niedriger oder bereits normal, während die Lymphocyten und Eosinophilen noch leicht erniedrigt sind.

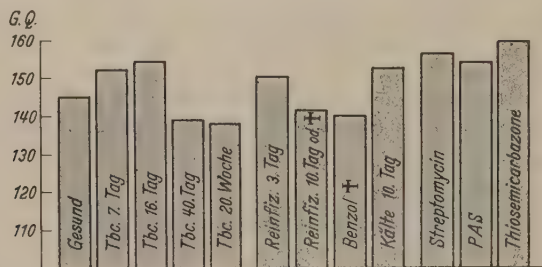


Abb. 1. Nebennieren-Körpergewichtsquotienten der im Versuch gehaltenen Kaninchen unter verschiedenen Bedingungen.

4. *Am 40. Tage nach der Infektion* ist der Gewichtsquotient bei allen Tieren mehr oder weniger deutlich verkleinert. Ein Teil der Drüsen macht histologisch einen geschrumpften Eindruck. Die Fasciculata ist deutlich verschmälert, bei der Hälfte der Tiere noch mehr als am 16. Tage. Die Farbschichten sind unter Verschmälderung der Glomerulosa noch weiter kapselwärts gerückt. Auch an den sudangefärbten Schnitten erkennt man jetzt die Verschmälderung der Reaktionszone. An der Grenze zum Mark findet sich bei der Mehrzahl der Tiere wieder ein Ring klumpiger Degenerationsherde etwa von gleicher Ausdehnung wie in der vorhergehenden Versuchsgruppe. Das Netz der Gitterfasern ist in diesem Bereich der Drüsen dichter geworden.

In der Milz besteht mäßige Hypertrophie des weißen Markes und Zellreichtum. Neben den besonders zahlreichen Lymphocyten finden sich vermehrt große, gequollene Retikulumzellen. In den Knötchen liegen zahlreiche regressiv veränderte Rundzellen mit Pyknosen und Karyorrhexis. Polymorphkernige Zellen und Phagocytose sind nur wenig nachzuweisen.

Weißes Blutbild: Bei 2 Tieren bestand von den ersten Tagen an eine hohe Leukocytose, bei den übrigen ergaben sich am letzten Lebenstage innerhalb der Schwankungsbreite normale Werte. Eosinophile und Lymphocyten waren bei 4 Tieren noch vermindert (darunter den beiden genannten mit anhaltender Leukocytose), bei den restlichen 4 waren die Werte normal.

5. *In der 20. Woche nach der Infektion* fanden sich wechselnde Bilder, die zwischen den unter 3. und 4. beschriebenen Befunden schwankten. Übereinstimmend waren die gefärbten Fasciculataschichten mehr oder weniger verschmälert und kapselnäher gelagert. Die Mehrzahl (6 der 8 Tiere) wies verkleinerte Gewichtsquotienten der Nebennieren und eine Betonung der Retikularisschichten im Übersichtspräparat auf.

Milz und Blutbild paßten sich ebenfalls mehr den unter 3. oder 4. beschriebenen Erscheinungen an.

Bei allen Tieren dieser Gruppe bestanden deutliche tuberkulöse Lokalherde in den Femura und multiple Weichteilprozesse in der Umgebung der Kniegelenke. 2 der Kaninchen hatten regelrechte Abscedierungen, die bei einem von ihnen zum Durchbruch nach außen und ins Kniegelenk geführt hatten. In 7 Fällen bestanden Streuungen in die Leber und in einem Falle in die Lunge (abgegrenzte, zentral verkäsende Infiltration im re. Oberlappen). Die Knochenherde in den Oberschenkeln ließen starke zentrale Verkäsung erkennen, im allgemeinen herrschten die exsudativen Erscheinungen vor.

Bemerkenswert ist dabei, daß die Nebennierenrinden bei den schweren klinischen Verlaufsformen mit entsprechend schlechterem Allgemeinzustand (Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Kachexie) eher den unter 4., die leichteren Formen mehr den unter 3. beschriebenen Befunden entsprachen.

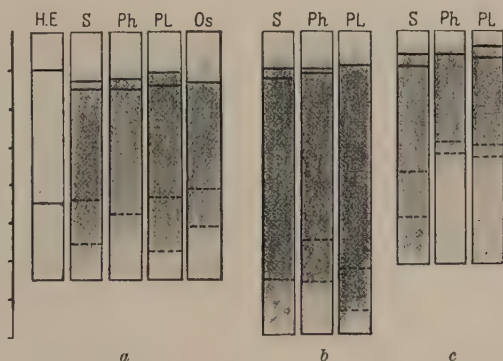


Abb. 2. *a* NNR normaler Kaninchen; *b* am 7. Tage nach der tbc Erstinfektion; *c* am 40. Tage nach der Erstinfektion.

Abb. 2—4. Durchschnittsbreite der einzelnen NNR-Schichten in ihrem Verhältnis untereinander (nach Auszählungen im Okularmikrometer). — Ausgezogene Querlinien = obere Begrenzung der histochemisch gefärbten Zone (mit Schwankungsbreite), gestrichelte Linien = deren untere Begrenzung. *HE* Hämatoxylin-Eosin; *S* Sudan III; *Ph* Phenylhydrazin; *PL* Plasmalfärbung; *Os* Osmiumfärbung.

Das Verhalten der Ascorbinsäure zeigte in allen Gruppen weitgehende Übereinstimmung: Schon vom 3. Tage nach der Infektion ab fanden sich die reduzierenden Substanzen nur noch in sehr geringer Menge und in extrem feinen Granula. Vom 16. bzw. 40. Tage an waren sie bei einzelnen Tieren überhaupt nicht mehr nachzuweisen. Die Lokalisation betraf dann fast ausschließlich noch die Glomerulosa und die äußeren Schichten der Fasciculata, die inneren Rindengebiete waren völlig frei.

Diese Befunde entsprechen den von LEWIS u. PAGE, DEANE, MORSE u. a. beschriebenen, die bei einer Aktivitätssteigerung der Drüsen oder bei Erlahmung ihrer Funktionstätigkeit eine Abnahme der Ascorbinsäure und ein Feinerwerden der Granula beobachteten.

II.

Die bisher geschilderten Beobachtungen ergaben sich bei Tieren, deren Krankheitsprozesse eine mehr oder weniger einheitliche Entwicklung durchmachten. Schwankungen in der Reaktionslage bei diesen unter möglichst völlig gleichartigen Bedingungen gehaltenen Tieren waren offenbar

an individuelle Besonderheiten der Empfindlichkeit gegenüber den Infektionserregern gebunden, wie sie vielleicht durch rassische, sexuelle oder altersmäßige Verschiedenheiten bedingt waren. Es war daher von Interesse, die Reaktion der NNR und der damit verbundenen Umstellungen im Körper unter verschiedenen *zusätzlichen Reizbedingungen* zu studieren. Die Ergebnisse dieser II. Versuchsreihe seien im folgenden geschildert:

6. 6 Kaninchen, die bisher einen durchaus ruhigen Krankheitsverlauf zeigten (wenig oder gar nicht gestörtes Allgemeinbefinden, kein oder nur geringer Gewichtsverlust seit der Erstinfektion, Blutbefunde im Schwankungsbereich der Norm) erhielten in der 10. bis 12. Woche eine subcutane *Reinfektion* mit der doppelten Dosis desselben beim Primärinfekt verwendeten Bacillenstammes. 3 der Tiere wurden am 5. Tage danach getötet (Gruppe A). Von den restlichen 3 Kaninchen kamen 2 nach 7 und 9 Tagen spontan ad exitum, das 6. Tier wurde am 10. Tage getötet (Gruppe B).

Gruppe A: Die Nebennieren zweier Tiere glichen im wesentlichen wieder den unter 2. beschriebenen Befunden der einige Tage nach dem Primärinfekt untersuchten Organe: Ihr Gewichtsquotient war größer als normal; die Drüsen machten histologisch einen hypertrophischen und hyperplastischen Eindruck. Die stark angefärbte Fasciculata war verbreitert und unter Verschmälerung der Glomerulosa kapselwärts verschoben. Die mit der Sudanfärbung nachweisbaren Lipoidansammlungen (Degenerationerscheinungen?) an der Grenze zum Mark fielen in allen Schnitten deutlich auf.

In den Milzen fanden sich wieder mehr regressive Erscheinungen als in den dieser Krankheitsdauer entsprechenden Organen der nur einmal geimpften Tiere. Die Leukocytenzahlen im strömenden Blut waren bei beiden Kaninchen erhöht und die Lymphocyten und Eosinophilen deutlich vermindert.

Bei dem 3. Tier dieser Gruppe war der Nebennieren-Gewichtsquotient kleiner als normal. Die histologischen Rindenpräparate ließen Schrumpfung erkennen (Zellen dicht aneinander gepackt, Protoplasma dunkler, Alterserscheinungen der Zellen von der medullären Grenzzone bis ins äußere Drittel der Rinde reichend). Die histochemischen Reaktionen fielen kräftig aus, zeigten jedoch eine auffallende Verschmälerung und kapselwärtige Verschiebung, die mehr den unter 4. beschriebenen Befunden der *nur einmal* infizierten Tiere glichen.

In den Milzen bestand hier ebenfalls eine gewisse Armut an Rundzellen. Im Blut waren die Gesamtleukocyten kaum vermehrt und die Lymphocyten- und Eosinophilenwerte hielten sich am unteren Rande der Norm.

Gruppe B: Beide spontan eingegangenen Tiere wiesen eine generalisierte miliare Aussaat und kompakte käsige-pneumonische Erscheinungen in den Lungen auf. Bei dem am 10. Tage nach dem Reinfekt getöteten Kaninchen fanden sich ebenfalls

ausgedehnte Infiltrationen in beiden Lungenflügeln sowie Nekroseherde in der Leber, der Milz sowie in der re. Nebenniere.

Die Nebennieren ergaben in allen 3 Fällen nahezu übereinstimmende Befunde: Sie waren klein und geschrumpft. Die histochemischen Farbreaktionen beschränkten sich auf einen schmalen, blassen Saum in der Kapselnähe; in einigen Schnitten waren schwache Farbflecken von Sudan und Osmiumtetroxyd bis nahe ans Mark nachzuweisen. In den inneren Schichten der Rinde fanden sich wiederum übereinstimmend tropfige Ansammlungen von Sudanfarbstoff, die nicht an einzelne Zellen gebunden waren und die Übersichtsfärbungen ließen Zellschrumpfung und -zerfall bis in die äußeren Rindengebiete erkennen.



Abb. 3. *a* NNR am 3. Tage; *b* am 10. Tage nach der Reinfektion; *c* NNR nach dem Benzolreiz; *d* nach dem Kältereiz.

HE Hämatoxylin-Eosin; *S* Sudan III; *Ph* Phenylhydrazin; *PL* Plasmalfärbung; *Os* Osmiumfärbung.

Die Milzen waren vergrößert, weich und rundzellreich. Im strömenden Blut fanden sich bei dem letzten Tier neben erhöhten Leukocytenwerten auch vermehrt Lymphocyten. Die Zahl der Eosinophilen erschien unberührt.

7. 6 weitere Kaninchen erhielten in der 10. Woche eine subcutane Injektion von 5 cm³ Benzol in die rechte Leistenbeuge. Vier von ihnen gingen am 5. bis 7. Tage ein. Ihre Nebennieren waren bis auf ein Tier verkleinert und geschrumpft. Die Reaktionszonen waren bis auf einen schmalen, fast an die Kapsel angrenzenden Saum zusammengedrückt. In den übrigen Teilen der Drüsen fanden sich ausgedehnte Altersveränderungen und einige deutliche Nekroseherde.

Die Milzen zeigten normale Größe und z. T. Rundzellreichtum. Die Zellzahlen im strömenden Blut schwankten am oberen Bereich der Norm.

Bei den restlichen 2 Kaninchen, die am 10. Tage getötet wurden, ergaben sich die gleichen Befunde.

Die Lokalprozesse im re. Oberschenkel glichen bei allen 6 Tieren in Ausdehnung und Eigenart (ausgedehnte zentrale Verkäsung mit nur geringem Ansatz von Granulationsgewebe, Streuungen in die umgebenden Weichteile; in 3 Fällen lokale

Abscedierungen, mit Fistel bei einem Tier und in allen 3 Fällen Leber- und Lungenherde) in etwa den der einfach infizierten Kaninchen am Ende des Versuches.

8. 6 Kaninchen wurden 8 Tage lang einer Temperatur von 0—5° C ausgesetzt. Nach der Tötung am 10. Tage waren die Nebennieren ebenfalls bei allen Tieren vergrößert und relativ schwer. Die farbgebenden Schichten der Rinde waren auf einen schmalen, kapselnahen Streifen verschmälert bis auf ein Tier, bei dem die Farbreaktionen, zwar blaß, bis nahe ans Mark reichten. Regressive Zellveränderungen fanden sich in den inneren 2 Rindendritteln, jedoch ohne die ausgedehnten Degenerationerscheinungen in der inneren Schicht, wie sie bei den beiden vorhergehenden Versuchsgruppen beobachtet wurden.

In den Milzen fanden sich neben einem relativen Reichtum an Lymphocyten vermehrt große, gequollene Retikulumzellen und zahlreiche Phagocyten. — Im strömenden Blut überwogen die leicht erhöhten Leukocytenzahlen bei normalen Eosinophilen- und Lymphocytenwerten. Die Entwicklung der klinischen Krankheitsprozesse ergab das gleiche Bild wie in der vorher beschriebenen Versuchsgruppe.

III.

Von Interesse ist nun weiter die Frage nach der Wirkung bestimmter Arzneimittel. Die Tatsache, daß es bei Unverträglichkeits- oder toxischen Nebenerscheinungen zu weitgehenden Umstellungen im normalen Körpergetriebe kommt, wie sie sich von seiten des vegetativen Nervensystems, des Stoffwechsels verschiedenster Verbindungen, der Blutzusammensetzung oder in Form allergischer Manifestationen äußern, legt die Vermutung nahe, daß diese Wirkungen zumindest z. T. ebenfalls über hypophysär-adrenale Umschaltungen ablaufen.

Wir haben daher in einer III. Versuchsreihe an Knochentuberkulose erkrankte Kaninchen mit den drei gebräuchlichsten, heute bekannten Tuberkulosemitteln Streptomycin, Paraaminosalicylsäure und Thiosemicarbazonen behandelt und ihre Auswirkungen auf die NNR untersucht.

Es ergaben sich dabei die folgenden Ergebnisse:

a) *Streptomycin*.

Alle in dieser Gruppe behandelten Tiere zeigten bis zum Abschluß der Beobachtungszeit (126 Tage) ausgezeichnetes klinisches Befinden. Vitalität, Aussehen und Appetit blieben nahezu unbeeinflusst. Lediglich etwa in der Mitte der Behandlungszeit stellten sich bei der Hälfte der Kaninchen flüchtige Hyperkinesen der hinteren Gliedmaßen ein, die wohl als Nebenwirkungen der relativ hohen Streptomycindosierung anzusehen sein dürften und in Form von Statoacusticusstörungen usw. auch beim Menschen als toxische Erscheinungen dieses Antibiotikums bekannt sind.

Die Lokalherde in den Oberschenkelknochen kamen bei allen Tieren nur sehr schwach zur Entwicklung und waren z. T. nur noch als sklerosierte Bezirke zu erkennen. Streuungen in die umgebenden Weichteile, Abscedierungen oder Auftreten von Herden in anderen Organen wurden in *keinem* Falle beobachtet. Bei allen 10 (jugendlichen) Kaninchen kam es im Laufe des Versuches zu langsamer, gleichmäßiger Gewichtszunahme.

Die Nebennieren waren durchweg verhältnismäßig groß und schwer (Gewichtsquotient vergrößert). In den Schnitten fiel die Verschmälerung der sekretorischen, angefärbten Fasciculatasschicht auf, die auf Kosten der Glomerulosa bereits nahe der Kapsel einsetzte und aus sehr hellen, großen, wie gequollenen Zellen bestand. In den Zellen waren z. T. Vakuolen sichtbar von einer Größe, wie sie bei anderen Tieren nicht gefunden wurden. Markwärts von dieser Zone erstreckte sich eine relativ breite, deutliche regressive Veränderungen aufweisende Schicht kleinerer, im Übersichtspräparat dunkler gefärbter Zellen, jedoch ohne nachweisbare fettige Degenerationsherde und Nekrosen. Die Sudanfärbung reichte z. T. bis über die Mitte der Rinde nach innen, während sich die Phenylhydrazin- und Plasmalreaktion — weniger ausgesprochen auch die Osmierung — im wesentlichen auf den schmalen Streifen der Fasciculata beschränkten. Die Plasmalreaktion setzte im allgemeinen etwas markwärtiger ein als die Phenylhydrazinfärbung.

In den Milzen herrschte ein Reichtum an Rundzellen vor. Darunter waren aber viele degenerierte Zellen, deren Trümmer z. T. phagocytiert waren. Allgemein bestand eine mäßige Hyperplasie des weißen Markes. Weißes Blutbild: In den ersten Tagen nach der Infektion fand sich die übliche Leukocytose mit absoluter Lymphopenie und Eosinopenie. In den nächsten Wochen kam es dann zu einem Rückgang der Polymorphkernigen und einer Wiederrücknahme der Lymphocyten, die aber kaum höhere Werte als bei normalen Tieren erreichten. Auch die Eosinophilen stiegen wieder etwas an, hielten sich aber über die ganze Dauer des Versuches auf relativ niedrigen Werten.

Die Ascorbinsäureschnitte zeigten starke Verminderung der Menge und Verkleinerung der Granula gegenüber der Norm. Die Partikelchen lagen fast ausschließlich intracellulär und waren in einiger Anhäufung in der subcapsulären Zone, *sehr* spärlich auch in den mittleren Schichten der Rinde (hier mehr extracellulär) anzutreffen. Eine breite Rindenzone in der äußeren Hälfte, entsprechend etwa der Sekretionsschicht, und die marknahen Zellbereiche waren fast vollständig frei.

b) *Na-Paraaminosalicylsäure.*

Die 10 in dieser Versuchsgruppe verwendeten Kaninchen befanden sich bis zu ihrer Tötung ebenfalls in ausgezeichnetem Allgemeinzustand. Die Medikamente wurden von allen anstandslos vertragen und im Verlaufe des 123—126 Tage währenden Versuches kam es auch bei diesen (jugendlichen) Tieren zu einer stetigen Gewichtszunahme.

Die Lokalherde in den Oberschenkelknochen waren zwar stärker zur Entwicklung gekommen als bei den Streptomycin-Tieren, ihre Ausdehnung und Anzahl der Streuherde in die umgebenden Weichteile waren jedoch deutlich geringer als bei den unbehandelten Kaninchen, z. T. auch den Conteben-Tieren.

Die histologischen Bilder der Femurprozesse und der Streuherde in den benachbarten Muskelinterstitien und der Kniegelenkkapsel zeichneten sich durch kräftige Bindegewebsentwicklung aus. Bei einem Kaninchen fand sich eine Leberstreuung mit mehreren kleinen, ebenfalls produktiv-cirrhotischen Herden.

Die Nebennieren waren bei allen 10 Tieren der Gruppe gleichfalls vergrößert und relativ schwer. Der Gewichtsquotient ergab jedoch im Durchschnitt etwas kleinere Werte als in der Streptomycingruppe. Die histochemisch angefärbte Zone war, wie bei a), verschmälert und kapselwärts verschoben und ergab bei der Mehrzahl der Tiere das gleiche Bild wie unter Streptomycin. In einem Falle kam es nach einem unregelmäßig angefärbten, schmalen äußeren Band zum Abblassen und nach dem Mark zu wieder zur Intensivierung. Es entstand dadurch ein atypisches Bild. Ob es sich hierbei um eine Entgleisung der biochemischen Vorgänge oder um eine individuelle physiologische Variation im Rindenaufbau handelt, ist fraglich. Ähnliche Erscheinungen fanden wir auch in den unter dem Einfluß der Thiosemicarbazone stehenden NNR, was den ersteren Schluß wahrscheinlicher macht. Bei diesem Kaninchen beobachteten wir auch den beschriebenen Streuherd in der Leber.

Die Milzschnitte wurden beherrscht von zahlreichen, z. T. degenerierten Lymphocyten und weniger Leukocyten, die Zelltrümmer phagocytiert hatten. Dazwischen lagen große, geschwollene Retikulumzellen. Im allgemeinen fiel auch hier etwas verstärkte Bindegewebsentwicklung auf.

Im weißen Blutbild ergaben sich die gleichen postinfektiösen Erscheinungen wie in den voranstehenden Versuchsgruppen. Die Eosinophilen stiegen nach dem akuten Sturz während der Alarmreaktion der ersten Tage wieder etwas an, blieben aber bis zum Schluß auf relativ niedrigen Werten.

Die Ascorbinsäurepräparate ließen dieselben Verhältnisse erkennen wie unter Streptomycin.

c) Thiosemicarbazone.

Die mit Tb I (Conteben) und Tb VI behandelten Kaninchen wiesen sowohl klinisch wie auch nach den mikroskopischen Befunden weitgehende Übereinstimmung auf. Die Verträglichkeit der Mittel war im allgemeinen gut. Es kam jedoch bei der Mehrzahl der Tiere zum Haarausfall, die Felle wurden struppig und in einigen Fällen nahm die Freßlust ab.

Die Lokalherde in den Oberschenkeln waren bei allen Tieren zur Entwicklung gekommen. Ihre Ausdehnung und ihr Charakter stimmten etwa mit den Befunden der PAS-Tiere überein, wenngleich wir den Eindruck hatten, daß dort das Gesamtbild noch etwas günstiger war. Histologisch zeichneten sich die Knochenprozesse durch geringe zentrale Verkäsung und kräftige Abkapselung durch Granulationsgewebe aus. Bei einem der mit Tb VI behandelten Kaninchen war das Zentrum des Herdes völlig hyalinisiert. 2 der Conteben- und 3 Tb VI-Tiere wiesen außerdem Weichteilstreuungen am Oberschenkel auf, die in Form einzelner Knötchen das gleiche feingewebliche Bild boten. In den gleichen 5 Fällen fanden sich auch Solitär-tuberkel in den Lebern, die ebenfalls durch geringe Verkäsung und gute bindegewebig-granulative Tendenz charakterisiert waren.

Die Lebern waren vergrößert und gegenüber normalen Tieren erheblich schwerer. Mikroskopisch boten sie den Anblick einer zentralen, großtropfigen fettigen Degeneration oder zumindest deutlichen Verfettung und einer Glykogenanreicherung in der Peripherie der Läppchen.

Die Nebennieren der mit *Conteben* behandelten Kaninchen wiesen z. T. ein auffallendes Mißverhältnis zwischen ihrem relativ hohen Gewicht und ihrer normalen oder sogar geringeren Größe auf. Bei 2 Tieren waren sie deutlich vergrößert. Der Gewichtsquotient lag in allen Fällen höher als normal.

Mikroskopisch schloß sich an eine verschmälerte, ungefärbte Glomerulosa ein schmaler Streifen kleiner, opaker, heller Zellen an, die etwas blasiger erschienen als in den übrigen Rindengebieten und histochemisch der „Sekretionszone“ entsprachen. Die Ketoreaktionen fielen nur in einem extrem schmalen, fast strichförmigen, kräftig gezeichneten Saum positiv aus und erschienen nach der Kapsel und dem Mark zu scharf abgesetzt. Die Sudanfärbung hielt sich zunächst streng an diese offenbar mit der Fasciculata identische Zone, verschwand dann aber völlig und zeigte sich in der inneren Hälfte der Rinde nochmals weniger intensiv wieder. In Marknähe fanden sich in allen Präparaten sudanophile fettige Degenerationserscheinungen. — Ein ganz ähnliches Bild ergaben die Phenylhydrazin- und die Plasmalreaktion. Im Bereich der zweiten, markwärts gelegenen sudanophilen Zone waren sie jedoch nur vereinzelt und schwach nachweisbar.

Die Ascorbinsäure war gegenüber den Schnitten gesunder wie auch unbehandelter tuberkulöser Kaninchen stark vermindert. Die Granula waren äußerst fein und fanden sich in sehr spärlicher Verteilung unter Freilassung der ersten subcapsulären Zellagen vor allem in dem Bereich der Rinde, der zwischen der äußeren, stark angefärbten und der inneren, schwach kolorierten Zone lag. Sie lagen sowohl intra- als auch extracellulär.

Die Milzen waren groß und weich und ließen im allgemeinen eine deutliche Hyperplasie des weißen Markes erkennen. In den Präparaten fanden sich mehr Polymorphkernige als bei den unbehandelten oder mit anderen Medikamenten behandelten Kaninchen und viele regressiv veränderte Lymphocyten. Im Stroma lagen zahlreiche große Pulpazellen und geschwollene Retikulumzellen.

Weißes Blutbild: Neben der initialen Leukocytose war ebenfalls ein Sturz der Lymphocyten und Eosinophilen zu beobachten, deren Werte aber über die ganze Versuchsperiode hin etwas unter der Norm blieben. Gegen Ende der Beobachtungszeit sanken bei einigen Tieren die Leukocyten bis unter die Hälfte der Ausgangszahlen ab.

Bei den mit Tb VI behandelten Kaninchen erwiesen sich die Nebennieren allgemein etwas größer und schwerer als bei den Conteben-Tieren. Die cytologischen und histochemischen Befunde entsprachen etwa den der Contebengruppe. Trotzdem ergaben sich geringfügige Differenzen: Die Zellen der Fasciculata erschienen in einigen Fällen größer, etwas heller und blasig. Der auf die histochemischen Farbreaktionen ansprechende äußere Streifen war ebenfalls äußerst schmal, jedoch etwas breiter und weniger scharf abgesetzt als unter Conteben. Die Färbung

erschien auch weniger intensiv. In den mittleren Bereichen der Rinde war ebenfalls wieder deutliche, wenn auch schwächere, Sudano- und Osmiophilie zu erkennen. Die gefärbten Bezirke waren hier aber mehr in einzelnen Flecken angeordnet und weniger diffus als in den Conteben-schnitten. Die Phenylhydrazin- und Plasmareaktion ließen sich in diesen Rindenbereichen nur andeutungsweise und sporadisch nachweisen. — Degenerative Zellveränderungen setzten auch hier bereits sehr weit kapselwärts ein. Die fettigen Degenerationserscheinungen in den marknahen Bezirken waren durchweg deutlich, aber weniger stark ausgeprägt als unter Behandlung mit Conteben.

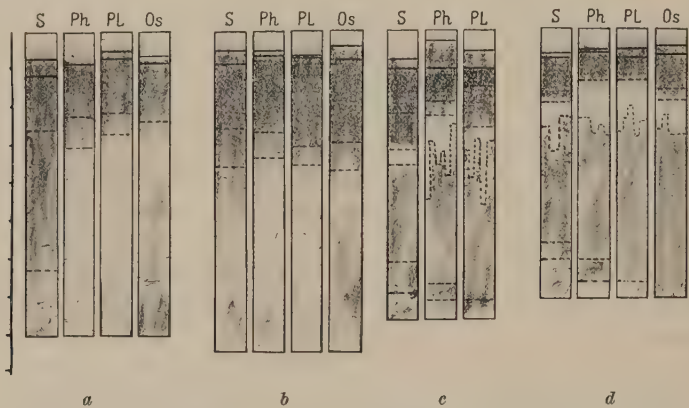


Abb. 4. NNR tuberkulöser, behandelter Kaninchen in der 19. bis 20. Woche.
a Behandlung mit Streptomycin; *b* mit PAS (Mehrzahl der Tiere); *c* mit PAS (Rest); *d* mit Conteben.
 HE Hämatoxylin; S Sudan III; Ph Phenylhydrazin; PL Plasmalfärbung; Os Osmiumfärbung.

Milzen und weißes Blutbild wiesen keine signifikanten Unterschiede zu den mit Conteben behandelten Tieren auf.

Diskussion.

Die NNR machen unter dem Einfluß der chronischen tuberkulösen Infektion bestimmte Veränderungen ihrer Struktur durch, die einen Zusammenhang mit ihrem Gehalt an Hormonkörpern, einfachen Lipoiden und Ascorbinsäure erkennen lassen. Der Grad der Veränderungen steht im Verhältnis zu dem klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung und dem Allgemeinbefinden der Tiere. Es dürfte daher berechtigt sein, die beschriebenen morphologischen und chemischen Befunde der NNR als Indikatoren für ihren jeweiligen biologischen Funktionszustand anzusehen.

Ganz allgemein ist festzustellen, daß sich Schwankungen der sekretorischen Aktivität durch eine Größen- und Gewichtsänderung der Drüsen sowie in einer Veränderung der einzelnen Rindenschichten bezüglich ihrer Breite, ihrer Lage im Gewebsverband der NNR und der Morphologie ihrer Zellen manifestieren.

Unsere Beobachtungen sprechen dafür, daß die NNR an der Reaktionslage des Gesamtorganismus engen Anteil nehmen. Ihre Veränderungen sind aber, wie aus den Arbeiten zahlreicher Autoren bekannt ist und wie es auch aus unseren Benzol- und Kälteversuchen hervorgeht, unspezifischer Art: Sie stellen lediglich die immer gleichartige Reaktion des Rindenorgans auf beliebige Belastungen dar, sofern diese einen bestimmten Schwellenwert überschreiten.

Daß Infektionen einen gleichwertigen Reiz auf die NNR bzw. auf das hypophysär-adrenale System ausüben, wurde besonders durch die Diphtherieversuche TONUTTIS deutlich. Unsere eigenen Experimente befassen sich mit der Rolle der NNR beim Ablauf der Tuberkuloseinfektion, die sich gegenüber den früheren Versuchen von TONUTTI u. a. Forschern durch die *chronische Belastung* auszeichnet. Die unter dem Einfluß verschiedener Reizstufen erhobenen Befunde weisen dabei eine Gesetzmäßigkeit auf, die ebenfalls dem „allgemeinen Anpassungssyndrom“ von SELYE entspricht:

Bei der Alarmreaktion, wie sie der Körper beim Zusammentreffen mit den Infektionserregern in den ersten Tagen durchmacht, beobachteten wir zunächst eine Größenzunahme der Gesamtdrüsen, verbunden mit einer ausgesprochenen Verbreiterung der histochemisch angefärbten Rindenschichten. Diese scheinen morphologisch der Zona fasciculata zu entsprechen. Gleichzeitig mit ihrer Breitenzunahme kam es zu einer Verschmälerung sowohl der Glomerulosa als auch der Retikularis. Histochemisch ließen die Drüsen nicht nur eine Vergrößerung ihres Gesamtvolumens erkennen, sondern es scheint auch eine regelrechte Zellhyperplasie stattzufinden. Wir möchten danach der Vermutung TONUTTIS beipflichten daß in diesem Stadium zusätzlich Zellen in den Dienst der Hormonbildung gestellt werden — und zwar sowohl solche anderer Rindenzone als auch neugebildete Faszikulatazellen (progressive Transformation).

Diese Veränderungen spielen sich in Zeiteinheit mit den bekannten Blutbild- und Stoffwechselveränderungen am Anfang jeder Infektion ab und sind als Teilerscheinung der bereits auf den Plan gerufenen aktiven Gegenwehr des Organismus aufzufassen (Gegenschockphase).

Bei Anhalten der Infektionsbelastung geht die Größen- und Gewichtszunahme der NNR wieder zurück. Die Organe werden in der Regel sogar etwas kleiner als normal und ihre hormontragenden Schichten verschmälern sich. Dieses Bild war über mehrere Monate hin zu beobachten und ging meist parallel mit einem ruhigen, „stationären“ Krankheitsverlauf: Die Drüsen haben sich an die chronischen Reizbedingungen angepaßt, es ist eine Art „funktioneller Gewöhnung“ eingetreten.

Wie die Verschmälerung der Farbschichten und eine auffallende Zunahme regressiver Zellveränderungen in den NNR vermuten lassen, geht dieser Zustand aber

offenbar mit einer Minderung ihrer Leistungskapazität einher. (Dies wäre eine feingewebliche Bestätigung der von anderen Seiten gemachten Beobachtung, daß bei Tuberkulose eine relative NNR-Insuffizienz besteht!)

Die weitere Entwicklung erfolgt nun alternativ in zwei Richtungen: Klingt der Reizzustand ab — etwa im Zuge einer Ausheilung oder zunehmender Beruhigung der Infektion — bilden sich die Veränderungen der NNR zurück und die Drüsen gewinnen histologisch und histochemisch ihr normales Bild wieder.

Wie auch unsere Befunde erkennen ließen, spielen sich aber, je länger dieses „protrahierte Belastungsstadium“ dauert, mehr und mehr degenerative Zellveränderungen zentripetal von der Grenze zum Mark her ab und es kommt zum immer stärkerem Einwuchern von Bindegewebe. Es erscheint uns daher fraglich, ob nach einer über viele Monate fortbestehenden Reizwirkung eine völlige *restitutio ad integrum* noch möglich ist oder ob nicht eine gewisse Insuffizienz des Rindenorgans bestehen bleibt.

Im anderen Falle — sei es durch die Länge der Zeit oder nach plötzlich auftretenden Zusatzbelastungen, denen die schon überbeanspruchte NNR nicht mehr gewachsen ist, sahen wir eine zunehmende Schrumpfung des Organs. Die farbgebende Zone rückt auf einen extrem schmalen, kapselnahen Streifen zusammen. Gleichzeitig damit verringert sich auch die Breite der Glomerulosa. Die von der medullären Grenze her erkennbaren Alterserscheinungen der Zellen und Nekrosen nehmen einen immer größeren Raum ein, wobei sich die Retikularisschicht immer weiter peripherwärts ausdehnt. Wir haben hier das „Erschöpfungsstadium“ SELYES mit dem Zusammenbruch der NNR-Funktion vor uns, das dann meist vom Tode gefolgt ist (regressive Transformation TONUTTIS).

Zwischen diesen beiden Extremen — Vergrößerung des Organs mit Verbreiterung seiner Hormonschichten und Aktivitätssteigerung auf der einen, Schrumpfung mit Verlust der Leistungsfähigkeit auf der anderen Seite — spielen sich alle beobachteten Veränderungen ab. Die NNR

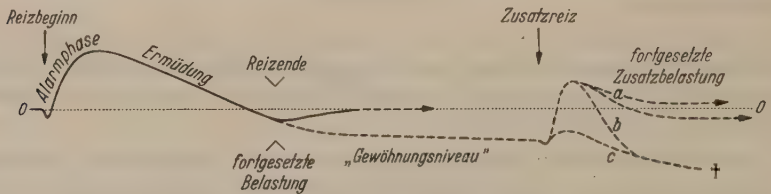


Abb. 5.

reagiert auf alle Reize grundsätzlich in der gleichen Weise. Auch *Zusatzbelastungen* werden nach denselben Gesetzmäßigkeiten beantwortet. Unterschiede ergeben sich hier nur je nach der Ausgangslage der Drüse und der (relativ zu bewertenden) Intensität, mit der eine Noxe auf dem bereits geschwächten Organ zur Wirkung kommt. Dies läßt sich am einfachsten an obenstehender Kurve veranschaulichen (Abb. 5).

Im gleichen Sinne, nämlich als zusätzlicher Reiz, wirken sich nun offenbar auch die untersuchten Medikamente auf die NNR aus. Bei der Sektion ergaben sich nahezu einheitlich bei allen Tieren höhere Nebennieren-Körpergewichtsquotienten als im Normalfall, jedoch ebenso signifikant eine Verschmälerung und kapselwärtige Verschiebung der histochemisch angefärbten Rindenzone. Die Sudanfärbung war dabei stets ausgedehnter als die anderen Farbreaktionen.

Man kann aus den Befunden schließen, daß die Drüsen auch nach der langen Behandlungszeit von 19—20 Wochen noch auf einem erhöhten Arbeitsniveau stehen, daß sie jedoch nicht mehr imstande sind, in vermehrtem Maße die mit den Keto-Reaktionen erfaßten Steroidkörper zu produzieren.

Auffallend war eine Parallelität zwischen der Entwicklung der lokalen Krankheitsprozesse bzw. dem Allgemeinzustand der Tiere und den Befunden der NNR: Bei den wenigen behandelten Kaninchen, die in dieser Hinsicht ein schlechteres Bild boten, war auch die Vergrößerung der NNR weniger ausgeprägt oder gar nicht vorhanden und die Fasciculata-schichten waren am stärksten verschmälert und am weitesten in die Peripherie gerückt. Hier waren auch die regressiven Erscheinungen in der verbreiterten Glomerulosa am deutlichsten.

Wir entnehmen aus diesen Beobachtungen, daß die Arzneimittel neben ihrer direkten tuberkulostatischen Wirkung auch einen *indirekten* Einfluß auf die NNR bzw. über das Hypophysen-NNR-System ausüben müssen. Ob dieser Einfluß günstig oder ungünstig ist, wissen wir im einzelnen Falle nicht zu sagen. Wir können, wenn wir die Rindenbefunde und den Krankheitsverlauf vergleichen, aber vermuten, daß die NNR-Funktion durch die Medikamente angefacht und gestützt wird. Am deutlichsten war dies bei unseren Streptomycin- und der Mehrzahl der PAS-Tiere. Auf der anderen Seite stehen die z. T. recht atypischen histochemischen Rindenbilder bei den mit Conteben und einem mit PAS behandelten Kaninchen. Vielleicht kommt es unter dem Einfluß dieser Chemotherapeutika in dem labil funktionierenden Rindenorgan zu Eigenreaktionen, die die Lebens- und Funktionsvorgänge der Zellen aus ihrer gewohnten Bahn werfen.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang auch die Beobachtungen von Glykogenanreicherung und zentraler Verfettung in den Leberläppchen der mit Thiosemicarbazonen behandelten Kaninchen. Ähnliche Leberschädigungen sind ja auch beim Menschen unter Conteben-Behandlung bekannt. Möglicherweise ist die gemeinsame Ursache hierfür in einer Disregulation im Chemismus der Rindensteroidoide zu suchen, die sich über die 11-Oxy-Corticoide auf den Kohlehydratstoffwechsel auswirkt. BAKER, INGLE, LI u. EVANS haben nach längerer Verabreichung von ACTH bei Ratten ebenfalls Verfettungserscheinungen in den Lebern beobachtet und erklärten sie als eine Folge der Stimulierung der NNR.

Die Ergebnisse der geschilderten Tierversuche führen uns tiefgreifende Struktur- und Funktionsveränderungen vor Augen, die die NNR während einer Tuberkuloseerkrankung und unter dem Einfluß von Arzneimitteln, die in ihrem Verlaufe gegeben wurden, durchmachen. Der morphologische und histochemische Befund des Adrenalorgans zeigt für die jeweilige Reizsituation ganz typische Besonderheiten. Änderungen der Secretionstätigkeit der NNR müssen, entsprechend den bekannten Wirkungen ihrer Hormone, zu weitreichenden Reaktionen im Getriebe des Gesamtorganismus führen. Die Belastungen durch die Infektionsprozesse oder durch zusätzliche Reizbedingungen wiederum beeinflussen die Drüsen selbst. Es ergibt sich daraus ein enges Wechselspiel zwischen dem Ablauf einer Tuberkuloseinfektion und der Funktion der NNR oder, da diese ja dem steuernden Einfluß des Hypophysenvorderlappens untersteht, des hypophysär-adrenalen Systems.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß einer tuberkulösen Knocheninfektion auf Morphologie und Secretionsmechanismus der NNR sowie der damit einhergehenden Veränderungen im strömenden Blut und im Gesamtorganismus von Kaninchen verfolgt. Es zeigt sich dabei, daß es im Rindengewebe zu Veränderungen kommt, die histologisch und histochemisch erfaßt werden können und je nach Art und Stärke bestimmten Phasen der Erkrankung entsprechen. Qualitativ gleichartige Alterationen ergeben sich unter unspezifischen Belastungen, wie sie am Modell einer Benzolinjektion und einer protrahierten Kälte- einwirkung studiert wurden.

Parallellaufende Versuchsreihen, in denen wir tuberkulosekranke Kaninchen mit verschiedenen modernen Tuberkulosemitteln behandelten, ließen darauf schließen, daß auch diese Medikamente einen über das hypophysär-adrenale System gesteuerten Einfluß ausüben. Die in den NNR beobachteten Veränderungen waren hier ebenfalls qualitativ die gleichen wie bei der Erst- oder späteren Reinfektionen sowie unter den oben geschilderten unspezifischen Reizbedingungen.

Eine wesentliche Voraussetzung für den Grad der chemischen und Gewebsveränderungen in den Rindenorganen — und entsprechend der biologischen Funktion der NNR im Gesamtorganismus auch für den Allgemeinzustand des Körpers — ist ihre Verfassung zu Beginn einer Belastung sowie die Intensität und Dauer des in ihr zur Wirkung kommenden Reizes. Das Schicksal der Drüse spielt sich dann zwischen den beiden Extremen: Rückkehr zur normalen Funktion oder Zusammenbruch ihrer Leistungsfähigkeit ab. Mit diesem Verhalten der NNR ist, wie die Versuche veranschaulichen, das Schicksal des Gesamtorganismus beim Krankheitsablauf eng verbunden.

Literatur.

BAKER, INGLE, LI a. EVANS: Amer. J. Anat. **82**, 75 (1948). — BENNETT, H.: Amer. J. Anat. **67**, 151 (1940). — BERGNER a. DEANE: Endocrinology **43**, 240 (1948). — DOUHERTY a. WHITE: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **56**, 26 (1944). — Amer. J. Anat. **77**, 81 (1945). — GLICK a. BISKIND: J. of Biol. Chem. **110**, 1. — GREEP a. DEANE: N. Y. Acad. of Sc. **50**, 596 (1949). — JORES u. BECK: Z. exper. Med. **97**, 622 (1936). — KENDALL, E. C.: Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol. **5**, 299 (1937). — LANGENDORFF u. TONUTTI: Ärztl. Forsch. H. 8 (1950). — LEBLOND a. GARDNER: Anat. Rec. **72**, 119 (1938). — LONG, KATZIN a. FRY: Endocrinology **26**, 309 (1940). — SELYE, H.: Textbook of Endocrinology **1949**, 837. — Acta Endocrinolog., Inc. Montreal Medical Publ. 1950. — Endocrinology **21**, 169 (1937). — TONUTTI, E.: Z. mikrosk.-anat. Forschg **52**, 32 (1942). — Med. Welt **1949**, 111. — Klin. Wschr. **27**, 33/34, 569 (1949). — DEANE a. MORSE: Anat. Rec. **100**, 127 (1948). — KOCH, W.: Verh. dtsch. Ges. orthop. Ges. XXXVIII. Tagg 1950. — LEWIS a. PAGE: Ann. N. Y. Acad. Sc. **50**, 547 (1949).

Dr. HELMUT RÖSSLER, Münster i. W., Hüfferstr. 27,
Orthopäd. Univ.-Klinik u. Poliklinik.

Aus dem Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel
(Direktor: Prof. Dr. Dr. E. FREERKSEN).

Inaktivierung von thyreotropem Hormon durch Jod nach Hypophysektomie.

Von

JOACHIM KRACHT.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Februar 1952.)

Die korrelativen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen (HVL) sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Der Blut-Thyroxinspiegel steuert unter euthyreotischen Verhältnissen die Abgabe des thyreotropen Hormons (TSH) und beeinflusst damit indirekt die Jod-Jodidaufnahmefähigkeit der Schilddrüse. Ein Thyroxindefizit im Blut bedingt vermehrte TSH-Ausschüttung und gesteigerte thyreoidale Jod-Jodidspeicherung mit der Folge einer erhöhten Hormonsyn-

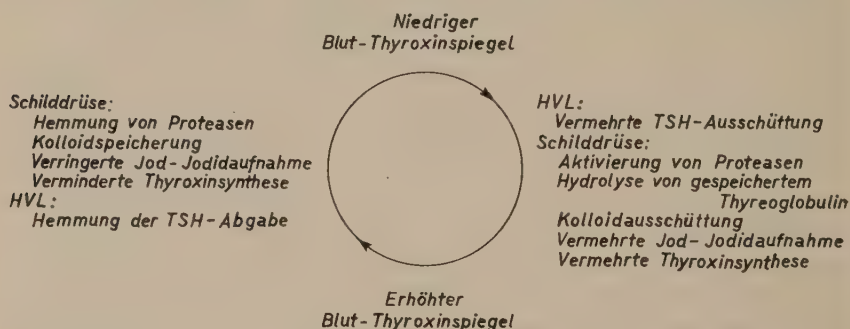


Abb. 1. Relationen zwischen Blut-Thyroxinspiegel und TSH in ihrer Auswirkung auf die Schilddrüse.

these. Umgekehrt hemmt ein erhöhter Blut-Thyroxinspiegel die TSH-Produktion und -Abgabe und damit jede weitere überschießende Thyroxinbildung. Dieser Kreislauf ist der Ausdruck einer homeostatischen Regulation und unter Einbeziehung weiterer Kriterien in Abb. 1 schematisch dargestellt. Die genannten Relationen verschieben sich unter dysthyreotischen Zuständen. Elementares Jod und in geringem Maße auch Jodide hemmen morphologisch und funktionell die thyreotrope Aktivierung der Schilddrüse, in hohen Dosen auch die Thyroxinsynthese selbst, klinisch in Form der präoperativen Plummerung bekannt. Experimentell sahen wir dies bei der Jodbehandlung der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens sowie nach kombinierter Verabreichung

von Methylthiouracil (MTU) und Jod, wobei Jod nicht nur den kompensatorischen thyreotropen Reiz dämpfte, sondern auch die blockierte Thyroxinsynthese direkt stimulierte. Die morphologische Auswirkung dieser antagonistischen Prinzipien erwies sich dabei weitgehend von der Dosis des einen oder anderen abhängig, d. h. kleine Jodgaben übten nur einen geringen, größere einen stärkeren thyreotropinhemmenden Effekt aus.

Am Meerschweinchen konnten wir in Übereinstimmung mit ALBERT u. Mitarb. den Nachweis der in vitro Inaktivierung von TSH durch Jod und Bromwasser und seiner Reaktivierung durch Reduktionsmittel bzw. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ erbringen. Da jeweils nur eine partielle Aktivitätsregeneration halogenisierter TSH-Fraktionen erzielt wurde, konnte gefolgert werden, daß neben der rein additiven Jodwirkung noch ein chemischer, wahrscheinlich oxydativer Vorgang vorliegen müsse, der möglicherweise auf einer rückläufigen Überführung von SH-Gruppen zur Disulfidform beruht. Gemessen an der Follikel epithelhöhe als morphologischem Test auf thyreotrope Aktivität zeigten sich hinsichtlich der Wirksamkeit verschiedener TSH-Fraktionen sowohl in vitro als auch nach jeweils alleiniger Verabreichung der Testsubstanzen im lebenden Organismus übereinstimmende Ergebnisse.

Somit ergab sich auch in vivo ein Jod-TSH-Chemismus, über dessen Einzelheiten allerdings in Anbetracht der noch unbekannten chemischen Struktur des TSH keine weiteren Aussagen gemacht werden können. Von prinzipieller Bedeutung für das Verständnis des Jodstoffwechsels ist die Lokalisation dieses Vorganges: Theoretisch kämen der HVL, die Blutbahn und die Schilddrüse in Frage. Wahrscheinlich liegt aber, vornehmlich unter pathologischen Bedingungen, ein komplexer und morphologisch schwer faßbarer Vorgang vor. Im Hinblick auf diese Fragestellung untersuchten wir daher, ob und inwieweit die TSH-Inaktivierung durch Jod auch im hypophysektomierten Tier erfolgt.

Zur Festlegung einer einheitlichen Ausgangslage der Schilddrüse erwies sich aus Gründen verschiedenen Kropfnoxen im Futter und in Anbetracht der nicht unerheblichen Eigen-TSH-Aktivität der Rattenhypophyse eine vorherige Ruhigstellung der Schilddrüse als notwendig. 25 Ratten von 100–125 g Gewicht erhielten deshalb 14 Tage lang täglich 0,1 ml LUGOLscher Lösung mit 50 γ freien Jods in Milch. Im Anschluß daran wurden 20 Tiere parapharyngeal in Äthernarkose hypophysektomiert, die restlichen als Kontrollen getötet. Im eigentlichen Versuch — beginnend 2 Tage nach der Hypophysektomie — erhielten 17 Tiere an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 5 mSE TSH (Pretiron-Schering) s.c., daneben gruppenmäßig variiert je 1 ml LUGOLsche Lösung mit 100, 250, 500 und 1000 γ elementarem Jod/ml täglich per os. Die Tötung erfolgte am 5. Versuchstag in Chloroformnarkose. Die Schilddrüsen wurden gewogen, in BOUINscher Flüssigkeit fixiert, nach GOLDNER gefärbt und die Epithelhöhe nach der früher angegebenen Methodik mittels Schraubenokularmikrometer bestimmt und ausgewertet. Die restlichen hypophysektomierten Tiere dienten als Vergleich gegenüber jodbehandelten Kontrollen.

In Tab. 1 ist die mittlere Zellhöhe (mZ.) der Acinusepithelien mit dem mittleren Fehler für jede Versuchsgruppe angegeben. Entsprechend dem histologischen Bild der Ruheschilddrüse findet sich für die jodbehandelten Kontrollen als auch für die in der Folge unbehandelten

hypophysektomierten Tiere ein flaches endothelartiges Epithel mit einer mZ. von 3,00 bzw. 3,10 μ bei meist weiten Follikeln und überwiegend ponceaurotem Ruhe- oder Mischkolloid. Den Gegenpol dazu bilden die nach der Hypophysektomie mit TSH behandelten Tiere (mZ. 9,87 μ) bei zylindrischem, teils papillär proliferiertem, durchsichtig wäßrigem

Tabelle 1. *TSH-Inaktivierung durch Jod in der hypophysektomierten Ratte.*

Material	mZ. in μ
Geplummerte Kontrollen	3,10 $\pm$ 0,11
Hypophysektomierte Kontrollen.	3,00 $\pm$ 0,10
4mal 5 MsE TSH.	9,87 $\pm$ 0,29
4mal 5 MsE TSH + Lugol (100 γ J)	8,32 $\pm$ 0,26
4mal 5 MsE TSH + Lugol (250 γ J)	6,48 $\pm$ 0,24
4mal 5 MsE TSH + Lugol (500 γ J)	4,56 $\pm$ 0,17
4mal 5 MsE TSH + Lugol (1000 γ J).	4,04 $\pm$ 0,18

Epithel und verdünntem bzw. fehlendem Kolloid. Die kombinierte Verabfolgung gleichbleibender TSH-Mengen und variierender Joddosen zeigt dagegen in Abhängigkeit von steigenden Jodmengen eine zunehmende Epithelabflachung in Richtung der Ruheschilddrüse, wobei der Zusatz von 500 oder 1000 γ Jod die eindeutigste Wirkung aufweist und rein visuell in derart behandelten Schilddrüsen nur geringe Aktivitätskriterien nachweisbar sind. Semilogarithmisch ergibt sich in erster

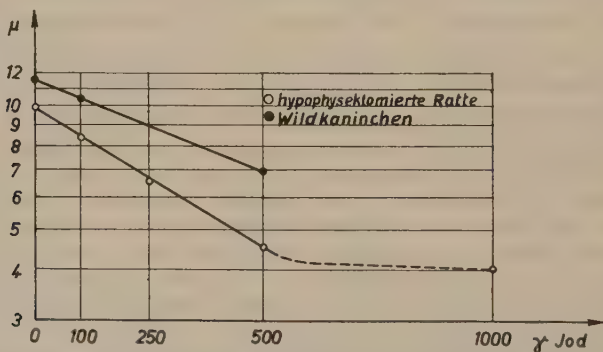


Abb. 2. Semilogarithmische Darstellung der Inaktivierung thyreotropen Hormons durch Jod.

Näherung ein exponentieller Abfall der Epithelhöhe proportional der Dosis elementaren Jods bis zum Wert von 500 γ Jod (Abb. 2). Während theoretisch bei ca. 750 γ bereits eine völlige TSH-Inaktivierung zu erwarten ist, zeigt der 1000 γ Jodwert, daß eine weitere wesentliche Aktivitätsminderung nicht eintritt. Die Epithelwerte der Kontrolltiere (mZ. 3,00 μ) werden somit nicht erreicht. Graphisch dargestellt bedeutet dies eine Abweichung von der Exponentialfunktion für Werte, die über 500 γ Jod liegen.

Im wesentlichen ergibt sich, daß eine TSH-Inaktivierung durch elementares Jod sowohl im hypophysektomierten wie im intakten Tier eintritt; sie ist bis zu einer gewissen Grenze sogar gesetzmäßig von der Joddosis abhängig. Eine völlige Antagonisierung der thyreotropen Wirkung tritt offenbar nicht ein. Es bleibt eine geringfügige Restaktivität erhalten, was auch den folgenden in vitro-Ergebnissen entspricht.

Dabei wurden 500 mSE TSH in 1 ml H₂O gelöst, mit 20 ml LUGOL-scher Lösung (1 g J und 2 g KJ ad 100 ml H₂O) versetzt und das Gemisch aus Versuchsgründen auf 28 ml mit H₂O aufgefüllt. Das entstandene braune Jod-TSH-Präcipitat hatte im Meerschweinchentest seine thyreotrope Aktivität zu 86 % verloren, zu 14 % aber trotz des hohen Jodüberschusses noch erhalten. Der anfängliche exponentielle Kurvenabfall im vorliegenden Versuch deutet darauf hin, daß die Inaktivierung zunächst auf einer additiven Jodwirkung beruht. Der weitere Kurvenverlauf macht indessen die Annahme komplexerer Vorgänge notwendig, unter denen die reversible oxydative Hemmung wohl nur einen Faktor darstellt. Eine objektive Deutung der in verschiedenen Versuchsanordnungen beobachteten TSH-Restaktivität ist noch nicht möglich.

Bei der Frage nach der möglichen Lokalisation des Inaktivierungsvorganges ist zu berücksichtigen, daß TSH und Jod eine elektive Affinität zur Schilddrüse besitzen und die Inaktivierung selbst vorwiegend ein quantitatives Problem ist. Die Blutbahn kann ausgeschlossen werden, weil ektopisch verpflanztes Schilddrüsengewebe — z. B. eines Lappens in die Oberschenkelmuskulatur der Versuchstiere — ebenso wie an typischer Stelle reagiert; in gleicher Weise antwortet überlebendes Schilddrüsengewebe in vitro auf aktivierende oder hemmende Reize. Die Ausschaltung der Hypophyse beeinflußt die thyreoidale Reaktion unter den hier mitgeteilten Versuchsbedingungen nicht, so daß man den Inaktivierungsvorgang in die Schilddrüse selbst hineinverlegen möchte. Eine derartige Auffassung wird durch verschiedene experimentelle Beobachtungen gestützt. In Untersuchungen zur Therapie der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens sahen wir bei kombinierter Verabreichung von MTU und LUGOLscher Lösung (100 und 500 γ freies Jod) bei Applikation einer niedrigeren Joddosis nur geringfügige Abweichungen des Schilddrüsenbildes gegenüber den nur mit MTU behandelten Tieren. Makroskopisch handelte es sich nach MTU + Lugol (100 γ Jod) um strumöse hyperämische, gegenüber MTU etwas verkleinerte Schilddrüsen mit histologisch deutlichen Aktivitätszeichen und einer mZ. von 10,38 μ gegenüber 11,67 μ nach MTU allein. Nach MTU + Lugol (500 γ Jod) fand sich demgegenüber eine weitere Schilddrüsenverkleinerung, durchweg die thyreotrope Hyperämie, histologisch jedoch eine weitgehende Ruhigstellung (mZ. 6,98 μ) nach Art der geplummerten

Schilddrüse (mZ. 6,18 μ). Daraus ergibt sich der Gegensatz einer äußerlich aktivierten, histologisch aber ruhig gestellten Schilddrüse, woraus geschlossen werden kann, daß ein kompensatorischer Thyreotropinreiz bei blockierter oder verminderter Thyroxinsynthese zwar vorhanden ist, in seiner Auswirkung auf das Follikelepithel vom Jod aber inhibiert wird. Semilogarithmisch liegen die Epithelwerte dieser Versuchsreihe bis zum Wert MTU + Lugol (500 γ Jod) in einer Geraden und lassen damit erkennen, daß der Inaktivierungsvorgang der gleichen Exponentialfunktion unterliegt, wie in den diskutierten Ergebnissen an der hypophysekтомierten Ratte (Abb. 2). Über den weiteren Kurvenverlauf sind Aussagen nicht möglich, da höhere Joddosen hierbei nicht verabfolgt wurden. Trotz verschiedenen Tiermaterials und jeweils nur bedingt vergleichbarer Versuchsbedingungen ergibt sich eine Identität der Ergebnisse. Diese sind also mit Sicherheit nicht zufallsbedingt und legen dar, daß die Inaktivierung weitgehend der Exponentialfunktion unterliegt und eine direkte Proportionalität zwischen TSH und Jod offenbar nicht besteht.

Als weitere Stütze einer intrathyreoidalen TSH-Inaktivierung gelten histologische Befunde im HVL. Während unter MTU die Vacuolisierung und Vermehrung der β -Zellen bei partieller Degranulierung der α -Zellen charakteristisch ist, werden unter der kombinierten Behandlung mit Jod die gleichen Zellveränderungen beobachtet. Die Degranulierung der α -Zellen scheint dagegen geringer zu sein. Besonders eindrucksvoll ist die Rattenhypophyse, in welcher eine Vermehrung und Vacuolisierung basophiler polygonaler Zellen (sogenannte Thyreoidektomiezellen) unter MTU als auch MTU + Lugol in gleicher Weise beobachtet wird. Die Zellveränderungen im HVL sind das morphologische Substrat einer erhöhten Thyreotropinsekretion, die makroskopisch durch die Vergrößerung und Hyperämie der Schilddrüse gekennzeichnet ist. Die dem widersprechende histologische Ruhigstellung der Schilddrüse unter MTU + Lugol (500 γ Jod) muß deshalb als Folge einer intrathyreoidalen TSH-Inaktivierung angesprochen werden. Den cytologischen Hypophysenbefunden analoge Resultate ergaben biologische TSH-Aktivitätsbestimmungen an Rattenhypophysen durch BRADY, wonach die Größenzunahme der Hypophyse unter Thiouracil durch die kombinierte Verabreichung von Thiouracil und Jod nicht beeinflußt wird. In gleicher Weise fiel der TSH-Nachweis in der Hypophyse thiouracil- und thiouracil + jodbehandelter Tiere negativ aus, was ebenfalls für eine gesteigerte TSH-Abgabe und gegen eine intrahypophysäre Hormonblockade spricht. Aus den Schilddrüsenbefunden nach kombinierter MTU + Lugol-Applikation folgerten wir zunächst, daß MTU im Wirkungsmechanismus beider Substanzen anfänglich die Führung übernimmt, um sie später an das Jod abzutreten. Diese zweizeitige

Vorstellung ist jedoch, wie wir aus Untersuchungen mit einem jodierten Thiouracil (Itrumil-Ciba) wissen, ungenügend; vielmehr handelt es sich um eine gleichzeitige intrathyreoidale Abbindung des vermehrt ausgeschütteten TSH durch Jod. Da die Inaktivierung bis zu einer gewissen Grenze der Dosis freien Jods parallel läuft und neben der Epithelabflachung auch eine Wiederanreicherung von Kolloid beobachtet wird, kann angenommen werden, daß hohe Jodgaben das Reduktionsvermögen schwefelhaltiger antithyreoidaler Substanzen soweit durchbrechen, daß eine medikamentös gesteuerte Thyroxinsynthese möglich ist. Als Beweis für diese Annahme sei die Anwesenheit normaler α -Zellen im HVL als zuverlässiger Indicator einer intakten Thyroxinproduktion angeführt. Das weitere Schicksal des TSH ist unbekannt; gesichert ist, daß es mit Erfüllung seiner katalysatorischen Wirkung inaktiviert wird. Beziehungen könnten sowohl zum hypothetischen jodidoxydierenden Fermentsystem als auch zu proteolytischen Enzymen bestehen, die zum Zweck der Hydrolyse gespeicherten Thyreoglobulins durch TSH aktiviert, durch Jod ebenfalls gehemmt werden. Dies ist auch morphologisch am Verhalten des intrafollikulären Kolloids erkennbar.

Hinsichtlich der physiologischen Bedeutung der mitgeteilten Befunde ergibt sich, daß die in vitro-TSH-Inaktivierung auch im lebenden Organismus beobachtet wird und damit im Rahmen jodstoffwechsel-physiologischer Fragen berücksichtigt werden muß.

An menschlichen Thyreotoxikosen zeigte RAWSON an Hand verschiedener Probeexcisionen vor, während und nach einer operativvorbereitenden Therapie, daß Thiouracil gemäß den meisten Literaturangaben das Follikelepithel erhöht und der Zusatz von LUGOLscher Lösung in Form der präoperativen Jodbehandlung bei gleichzeitiger Gabe von Thiouracil das Epithelniveau senkt, während die gleichen Schilddrüsen vor irgendeiner medikamentösen Behandlung größenordnungsmäßig eine Mittelstellung einnahmen. Gleiche Beobachtungen wurden von U. KRACHT und BANSI nach Behandlung mit MTU, MTU + Lugol und Lugol allein gegenüber unbehandelten Kontrollthyreotoxikosen mitgeteilt. Erste Erfahrungen mit Itrumil (5-Jod-2-thiouracil) unterstreichen ebenfalls den der Thiouracilwirkung konträren Jodeffekt. Auch auf anderem Wege wurden experimentelle Ergebnisse erzielt, die für unsere Auffassung sprechen. Hierher gehören die TSH-inaktivierende Potenz von Schilddrüsenexplantaten (RAWSON) und TSH-Inaktivierungsversuche mit Thyroxin am hypophysektomierten Tier (CORTELL und RAWSON). LOESER konnte TSH im Blut thyreidektomierter Kaninchen noch nach 7 Std nachweisen; schilddrüsenintakte Vergleichstiere ließen dagegen bereits nach 60 min keine Blutaktivität mehr erkennen, Beobachtungen, die von SEIDLIN hinsichtlich der TSH-Ausscheidung im Harn normaler und thyreidektomierter Meerschweinchen bestätigt wurden. Diese Versuche deuten ebenfalls darauf hin, daß die Schilddrüse den entscheidenden TSH-inaktivierenden Faktor darstellt, zumal auch GRIESBACH und PURVES sowie RAWSON im Serum und Harn von Thyreotoxikosen TSH nicht nachwiesen. Hierzu könnte eingewendet werden, daß bei Thyreotoxikosen im Hinblick auf den erhöhten Blut-Thyroxinspiegel eine hypophysäre Thyreotropinblockade und umgekehrt eine kompensatorisch erhöhte TSH-Abgabe nach totaler Thyreidektomie bzw. beim Myxödem vorläge. Dies ist deshalb nicht

überzeugend, weil das Schilddrüsengewebe echter Thyreotoxikosen vor und besonders nach Jodbehandlung mehr TSH als normalerweise inaktiviert (RAWSON). Andererseits werden in diesen Fällen bei anfänglich negativer TSH-Bilanz im Urin mit einsetzender Jodbehandlung meßbare TSH-Mengen ausgeschieden, so daß neben der Inaktivierung noch eine Abdrängung des tropen Hormons von der Schilddrüse und seine Eliminierung im Harn angenommen werden kann. Unterstellt man die Annahme einer Entgleisung eines normalen Gleichgewichtszustandes zugunsten einer vermehrten hypophysären TSH-Ausschüttung bei Überfunktionszuständen als richtig, so wäre damit auch die Jodwirkung unter der operationsvorbereitenden Therapie in Form der TSH-Inaktivierung und der konsekutiv verminderten Thyroxinsynthese verständlich.

Die intrathyreoidale TSH-Inaktivierung durch Jod verringert die Bedeutung der Hypophyse im Jodstoffwechsel in keiner Weise, denn TSH steuert die Thyroxinsynthese über die Aktivierung proteolytischer Fermente und die Jod-Jodidspeicherung in der Schilddrüse.

Unsere Beobachtungen sprechen lediglich gegen die von McCLENDON und FOSTER diskutierte intrahypophysäre Proteinjodierung, durch welche die TSH-Produktion und -Abgabe gehemmt werden soll. Die Autoren konnten eine Erhöhung des proteingebundenen Jods der Schilddrüse nach Behandlung mit LUGOLscher Lösung um 133%, in der Hypophyse um 148% beobachten. Thiouracil senkte dagegen die Jodeiweißwerte in der Hypophyse um 85%, in der Schilddrüse um nur 10%. Hieraus wurde auf einen hypophysären Angriffspunkt des Jod geschlossen und in dieser Weise auch seine therapeutische Wirkung beim exophthalmischen Kropf erklärt. Eine derartige hypophysäre TSH-Hemmung müßte andererseits eine Verminderung der Jod-Jodidaufnahmefähigkeit der Schilddrüse zur Folge haben. Für Thyreotoxikosen ist jedoch die besondere Jodgier der Schilddrüse bekannt und mit dem Radiojodtest bei einer durchschnittlichen Aufnahme von über 45% gegenüber weit niedrigeren Werten bei euthyreotischen Schilddrüsen zu ermitteln. Die besondere Jodaffinität thyreotoxischer Schilddrüsen ist uns deshalb ein weiterer Hinweis für die Auffassung einer fixierten TSH-Hypersekretion und andererseits thyreoidalen TSH-Inaktivierung.

Das komplizierte Ineingangegreifen von Regulation und Gegenregulation innerhalb des Jodstoffwechsels geht auch aus den Untersuchungen von WOLFF und CHAIKOFF hervor, wonach ein hoher Blutjodidspiegel die Thyroxinsynthese hemmt, was im Sinne von McCLENDON und FOSTER auf einer TSH-Abbindung in der Hypophyse oder in der Blutbahn beruhen könnte. Andererseits ist der hypophysäre Jodreiz klinisch in Form des Jodbasedow bekannt. Der erhöhte Thyroxinspiegel bei Thyreotoxikosen ließe eine TSH-Hemmung erwarten, die indessen nicht eintritt, da es sich unter pathologischen Verhältnissen um fixierte Dysregulationen handelt, ohne daß die dominierende Stellung von Hypophyse oder Schilddrüse jeweils eindeutig festzulegen wäre. Diese wenigen

Beispiele legen bereits den vielfältigen Umfang der oft paradox erscheinenden Relationen dar. Es ergibt sich daraus, daß die Zahl ungelöster Fragestellungen die der gesicherten Tatsachen übertrifft und eine Analyse der vielen ineinander greifenden Faktoren nach dem heutigen Stand unseres Wissens nicht immer möglich ist.

Zusammenfassung.

Die Inaktivierung des thyreotropen Hormons durch Jod in der hypophysektomierten Ratte und klinisch-experimentelle Parallelbefunde lassen auf ihre intrathyreoidale Reaktion schließen. Der Aktivitätsverlust ist dabei weitgehend von der Joddosis abhängig und unterliegt bis zu einer bestimmten Grenze dem Exponentialgesetz. Eine geringfügige Restaktivität ist dagegen auch mit einem hohen Jodüberschuß nicht zu unterdrücken.

Literatur.

ALBERT, A., R. W. RAWSON, P. MERRILL, B. LENNON u. CH. RIDELL: *Endocrinology* **40**, 299, 303, 361 (1947). — BRADY, R.: zit. n. RAWSON. — KRACHT, J., u. U. KRACHT: *Virchows Arch.* **321**, 238 (1952). — KRACHT, J.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **214**, 433 (1952). — KRACHT, U., u. H. W. BANSI: *Z. klin. Med.* **148**, 255 (1951). — LOESER, A.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **176**, 697 (1934). — *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 36, 77. — PURVES, H. D., u. W. E. GRIESBACH: *Brit. J. Exper. Path.* **28**, 46 (1947); **30**, 23 (1949). — MCCLENDON, J. F., u. W. C. FOSTER: *J. Clin. Endocrinol.* **7**, 714 (1947). — *Endocrinology* **42**, 168 (1948). — RAWSON, R. W., u. W. L. MONEY: *Rec. Progr. Horm. Res.* **1949**, 397. — SEIDLIN, S. M.: *Endocrinology* **26**, 696 (1940).

Dr. J. KRACHT, Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel über Bad Oldesloe.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
(Vorstand: Professor Dr. F. HÄFFNER).

Über die experimentelle Erzeugung und Beeinflussung von Spasmen der Harnblase.

Von

W. SCHMID und U. ZOEPFRITZ.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Februar 1952.)

Als Testorgan für die Beeinflussung einer vegetativen motorischen Funktion am intakten Ganztier erscheint die Harnblase besonders geeignet, und zwar sowohl in Richtung einer Erregung wie einer Hemmung. Die Abhängigkeit ihrer Tätigkeit vom vegetativen Nervensystem, das komplizierte Zusammenspiel von willkürlichen und unwillkürlichen Vorgängen bei ihrer Entleerung wurde vor allem durch die Untersuchungen von LANGLEY und ANDERSON¹, ELLIOT², YOUNG und MACHT³ aufgeklärt. Ihre rhythmischen Spontankontraktionen haben an der laparotomierten Katze v. BRÜCKE und KNEBEL⁴ einer eingehenden physiologischen Analyse unterzogen. Am völlig intakten Tier ist auch bereits die Wirkung einiger vegetativer Pharmaka auf die Blase untersucht worden⁵⁻⁷. Im folgenden soll über Versuche berichtet werden, die sich ebenfalls am intakten Tier (Kaninchen und Meerschweinchen) vor allem mit der Erzeugung eines anhaltenden Blasenspasmus und seiner Lösung befassen; außer vegetativen Einflüssen wurde auch die Wirkung einiger allgemein wirkender Agentien wie Narkotica, Lokalanästhetica, Curare, Erstickung auf die Blasenfunktion untersucht.

Methode.

Das Prinzip der angewandten Methode entspricht dem anderer Untersucher: Die Harnblase wird mittels eines Katheters unter einen bestimmten Wasserdruck gesetzt und die resultierende Blasendehnung sowie die auftretenden Spontankontraktionen unter Beibehaltung des Drucks über die Flüssigkeitsbewegungen registriert. Am Kaninchen geschah dies gewichtsmäßig über eine Waage mit Registrierhebel, am Meerschweinchen volumetrisch unter Luftübertragung auf eine MAREYSche Kapsel. Der auf die Blasenwand wirkende Druck wurde mittels einer im Nebenschluß angebrachten Wassersäule gemessen. Die auf einem Brett aufgespannten Tiere wurden unter flacher, leicht weckbarer Narkose (Urethan 0,8 bis 1,0 g/kg sbc.) gehalten. Als Flüssigkeit wurde 0,9%ige Kochsalzlösung verwendet. Die zu untersuchenden Agentien wurden teils lokal durch intravesicale Instillation, teils auf das ganze Tier durch parenterale Applikation (i.v., sbc., i.p.) zur Einwirkung gebracht.

I. Die Bedeutung der Spannung der Blasenwand.

Die Reaktion der Blase auf Veränderung des Innendrucks bei den von uns untersuchten Tierarten entspricht im Grundsätzlichen dem durch von BRÜCKE⁴ an der Katze festgestellten Verhalten. Bei langsam ansteigendem Druck fließt zunächst Flüssigkeit in die Blase, ohne daß registrierbare Kontraktionen eintreten. Bei etwa 4—6 cm Wasserdruck setzen seltene rhythmische Kontraktionen mit kleiner Amplitude ein. Die maximale Frequenz und Amplitude fanden wir am Kaninchen bei 8—10 cm Druck und einer Blasenfüllung von 40—60 cm³, am Meer-schweinchen bei 12—16 cm Druck und einer Füllung von 2—4 cm³. Bei Beibehaltung dieser Drucke halten die rhythmischen Kontraktionen stundenlang an. Die Blasenbewegungen sind von der Atmung völlig unabhängig; die Einzelkontraktionen befördern nur Bruchteile des Inhalts. Bei Einstellen noch höherer Drucke werden die rhythmischen Kontraktionen von „großen“ Entleerungskontraktionen unterbrochen. Diese gehen stets mit Beteiligung der Bauchpresse — oft unter allgemeiner Unruhe der Tiere — einher. Da sie am laparatomierten Tier (v. BRÜCKE⁴) nicht beobachtet wurden, muß man annehmen, daß das Funktionieren der Bauchpresse eine wesentliche Voraussetzung für ihr Zustandekommen ist. Läßt man den erhöhten Druck weiter einwirken, so wiederholen sich die Entleerungsaktionen in etwa ¼stündigen Abständen, während in den Intervallen die rhythmischen Blasenbewegungen weitergehen. Bei etwa 24—26 cm Druck wurde die Grenze der physiologischen Dehnbarkeit überschritten; als Folge kam es zu rasch ansteigender Volumenvermehrung der Blase und zum Aufhören der Rhythmik. Oft wurden hierbei Blutungen in das Blaseninnere beobachtet. Diese Überdehnung konnte, wenn auch nur sehr langsam, wieder zurückgehen.

Manche Tiere, vor allem unter den Kaninchen, zeigten Abweichungen von diesem Normalverhalten. Bei der einen Gruppe war die Blase so schlaff, daß schon bei niederen Drucken große Flüssigkeitsmengen einflossen; hier stellte sich selbst bei hohen Drucken keine Spontanrhythmik ein. Bei der anderen Gruppe war die Blase von vorneherein stark tonisiert; sie zeigte schon bei niederem Druck und kleinem Volumen Kontraktionen mit großer Amplitude, welche jedesmal den gesamten Blaseninhalt auspreßten, während in den Intervallen keine Motilität festzustellen war. Tiere mit diesem abweichenden Verhalten wurden nicht zu Versuchen verwendet. Nach den Befunden von TEITELBAUM und LANG-WORTHY⁵ scheinen auch bei Katzen ähnliche Unterschiede im Verhalten gegenüber der Druckeinwirkung vorzukommen.

Die *Harnproduktion* machte sich am Kurvenverlauf beim Kaninchen nicht störend bemerkbar, bei der sehr viel empfindlicheren Registrierung

am Meerschweinchen wirkte sie sich wie eine künstliche Druckerhöhung aus. Es wurde deshalb in gewissen Abständen wieder auf die Nulllinie eingestellt.

II. Erzeugung von Blasen spasmen.

1. *Schleimhautreizung* durch Hypertonie und durch Senföl (am Kaninchen): Bei Einlaufenlassen hypertotonischer Kochsalzlösungen kam es ab dem 4—5fachen der Isotonie zu einer Verkleinerung des Blasen volumens, wobei die rhythmischen Bewegungen frequenter, ihre Amplituden kleiner wurden (Abb. 1). Bei weiterer Steigerung der Hypertonie war dieser Effekt noch stärker, die Tiere zeigten dabei allgemeine Unruhe. Sehr viel stärker reizend wirkte Senföl. Beim Einlauf von 0,03

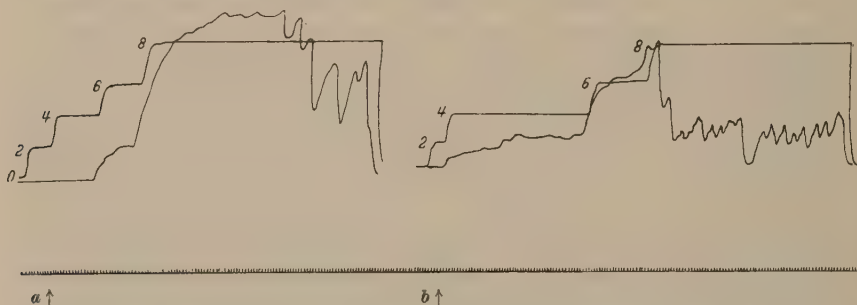


Abb. 1. Blasenreizung durch lokale Applikation einer hypertotonischen Kochsalzlösung am Kaninchen. *a* Einlauf von 0,9%iger Kochsalzlösung. *b* Einlauf von 9%iger Kochsalzlösung. Die Zahlen an den horizontalen Geraden geben den Wasserdruck an. Zeit: 30 sec.

bis 0,1%igen wäßrigen Lösungen ging die Blase sofort in einen Dauerkontraktionszustand über, der selbst durch relativ hohe Drucke nicht überwunden werden konnte; dabei bestanden frequente, kleinschlägige Kontraktionen. Wurden die Reizlösungen nach 1½ständiger Einwirkung abgelassen und durch 0,9%ige Kochsalzlösung ersetzt, so überdauerte der Reizzustand etwa 1—1½ Std. Die abgelassene Flüssigkeit war meist flockig getrübt, mitunter auch etwas blutig. Nach 24 Std zeigte die Blase wieder ein normales Verhalten. Beide Arten der künstlichen Reizblase erwiesen sich zur Prüfung von Spasmolytica geeignet.

2. *Parasympathische Erregung* (am Meerschweinchen): Acetylcholin bewirkte am Meerschweinchen (1,5—6,0 mg/kg i.p.) eine kurzdauernde Spannungszunahme ohne deutliche Veränderung der rhythmischen Kontraktionen. (Am Kaninchen war die Wirkung bis zu Dosen von 50 mg/kg intravenös, die stets eine starke Peristaltikanregung des Darms erzeugten, nur unsicher.) Wesentlich stärker und länger anhaltend war der Effekt von Physostigmin (0,6 mg/kg i.p.) und Prostigmin (Oxyphenyltrimethyl - ammonium - methylsulfat - dimethylcarbaminsäureester 0,1

bis 0,3 mg/kg sbe.). Das Blasenvolumen wurde kleiner, die Kontraktionen nahmen an Frequenz ab, ihre Amplitude aber zu, wobei sich die Spitzen der Systolen auffallend langsam lösten. Zu einem anhaltenden Spasmus mit Stillstand der Kontraktionen kam es jedoch auch bei Erhöhung der Dosis nicht. Bemerkenswerterweise trat bei Prostigmin die gleiche Wirkung ein, wenn es intravesical (0,1%ige Lösung) appliziert wurde. Es waren aber alle blasenwirksamen Konzentrationen von starken allgemeinen Vergiftungserscheinungen (fibrilläre Zuckungen, Salivation) begleitet. Dagegen fand sich in dem neuen Mintacol (Diäthylphosphorsäure-p-nitrophenolester) eine Substanz, die sich zur Erzeugung eines spastischen Zustandes der Blase sehr gut eignete. Bei subcutaner Injektion von 1—3 mg/kg unterschied sich zwar die Wirkung auf Blase und Gesamtorganismus nicht wesentlich von den obigen Mitteln, bei intravesicaler Anwendung fehlten aber Allgemeinerscheinungen, während die Blase einen stundenlang anhaltenden Dauerkontraktionszustand zeigte, bei dem keine oder nur eine sehr geringe rhythmische Motilität bestand. Als wirksame Grenzkonzentration fanden wir $0,5 \cdot 10^{-5}$. Bei $1,0 \cdot 10^{-5}$ hielt der Spasmus ca. 2 Std lang an, ohne daß die Flüssigkeit in der Blase erneuert werden mußte. Bei längeren Versuchszeiten trat eine Erschlaffung ein, die aber durch das nachströmende Mintacol sofort wieder behoben wurde.

III. Beeinflussung der normalen und der spastisch gemachten Blase.

1. *Örtliche Temperatureinwirkung.* Nach Auflegen eines *Eisbeutels* über der Blasengegend (er war, um Druck zu vermeiden, aufgehängt) nahm die Spannung der Blase zu, gleichzeitig wurde der Rhythmus der Spontanbewegungen frequenter. Umgekehrt trat bei länger dauernder *Wärmebestrahlung* mittels einer Glühlampe eine mäßige Erschlaffung auf, ohne daß die Motilität sich wesentlich änderte.

2. *Sauerstoffmangel.* Bei Versuchen, die künstliche Atmung erforderten, war aufgefallen, daß bei ungenügender Belüftung regelmäßig die Motorik aufhörte. Bei Nachprüfung am Normaltier wurde die Lufröhre für 2—3 min komprimiert. Auch hier kam es jedesmal wenige Sekunden nach Abklemmen zum Sistieren der rhythmischen Kontraktionen, während sich der Dehnungszustand nicht änderte. Nach Freigabe der Luftwege kehrte die Motilität sehr rasch wieder.

3. *Allgemeinnarkose.* Flache Narkose, wie sie bei unseren Versuchen zur Beruhigung der Tiere (s. Meth.) angewendet wurde, übte keine nachweisbare Veränderung auf die Blasentätigkeit aus. Erst im Stadium der Reflexlosigkeit kam es mit dem Einsetzen der allgemeinen Muskellähmung zu einer starken Blasenerschlaffung, gleichzeitig nahm die Frequenz und die Amplitude der Spontanbewegungen ab. Bei längerer Dauer

dieses Stadiums hörten sie völlig auf. Zwischen Äther-, Chloroform-, Trichloräthyleninhalation und intravenöser Injektion von Urethan (0,5 g/kg), Chloralhydrat (0,04 g/kg), Luminalnatrium (0,02 g/kg) bestanden im Verhalten der Blase keine prinzipiellen Unterschiede. Mit dem Flacherwerden der Narkose und dem Wiederauftreten der Bauchdeckenspannung gingen die Veränderungen wieder völlig auf den Stand vor Beginn der Narkose zurück. (Abb. 2).

Bei der Reizblase und dem Mintacolspasmus trat eine Wirkung ebenfalls erst bei tiefer Narkose ein. Hier war die Tonussenkung besonders eindrucksvoll und stand im Vordergrund des Wirkungsbildes.

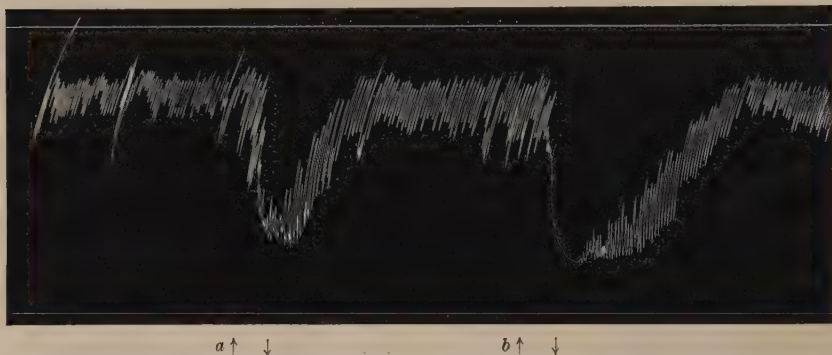


Abb. 2. Die Wirkung einer tiefen Inhalationsnarkose an der normalen Blase des Meerschweinchens. *a* Trichloran-(Trichloräthylen Merck), *b* Äther-Inhalation bis zum Eintritt der Reflexlosigkeit des Tieres. Bei ↑ Beginn, bei ↓ Absetzen der Inhalation.

4. *Curare*. Mit Tubocurarin (HAF) wurde am Meerschweinchen mit $2\frac{1}{2}$ E sbc. eine völlige Muskellähmung erzielt. Die Tiere wurden deshalb künstlich beatmet. Genau wie bei der Narkose kam es mit dem Beginn der Lähmung der Bauchmuskulatur zu starker Erschlaffung der Blase, die sich deutlich durch die Bauchdecke abzuzeichnen begann. Die Spontanbewegungen blieben dabei erhalten, ihre Frequenz und Amplitude war aber verkleinert (Abb. 3). Sobald die Beatmung ausgesetzt wurde, hörten sie nach 10—15 sec völlig auf (s. 2.). Die Wirkung war mit dem Zurückgehen der Lähmung voll reversibel.

5. *Morphin und Codein* zeigten in kleinen Dosen ($K^* 1-2$ mg/kg i.v.) als einzigen Effekt an der normalen Blase eine Abnahme der Amplitude bis zum völligen Aufhören der Kontraktionen, während der Spannungszustand unbeeinflusst blieb. Erst bei höheren Dosen ($K^* 5-10$ mg/kg i.v.) trat auch eine Erschlaffung der Blase ein. Ganz gleich verhielt sich ihre Wirkung bei künstlichen Spasmen; auch in den wirksamen Dosen bestand kein Unterschied gegenüber der normalen Blase.

* K = Kaninchen.

Dolantin (Methylphenylpiperidincarbonsäure-äthylester) und *Polamidon* (Dimethylamino-diphenylheptanon) wirkten wie die Opiate in kleinen Dosen (M* Dol. 2 mg/kg sbc., Pol. 1 mg/kg sbc.) nur ruhigstellend auf die Motorik, in höheren Dosen (Dol. 5 mg/kg sbc., Pol. 2 mg/kg sbc.) auch erschlaffend. Im Vergleich zu Morphin erwies sich Dolantin als etwa gleich stark, Polamidon etwa 2 mal stärker wirksam.

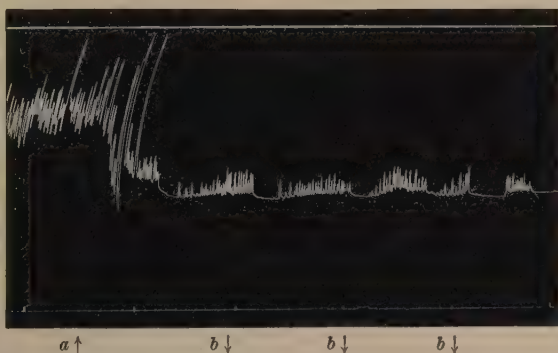


Abb. 3. Die Wirkung einer Curarelähmung des Ganztieres auf die Blase (Meerschweinchen). *a* Sbc. Injektion von 2 1/2 E Tubocurarin. *b* Bei ↓ Aussetzen der künstlichen Atmung. Zeit: 60 sec.



Abb. 4. Erzeugung eines Mintacolspasmus durch intravesicale Applikation und seine Beeinflussung durch Dolantin (Meerschweinchen). *a* Einlauf einer Mintacollösung 1:6000. *b* 0,2 cm³ 1%ig. Dolantin sbc. *c* 0,2 cm³ 1%ig. Dolantin sbc.

6. *Atropin*. Die Ergebnisse bei Atropin an der normalen Blase bestätigten die Befunde anderer Untersucher (v. BRÜCKE⁴, MELLANBY⁵, TEITELBAUM und LANGWORTHY⁶). Kleine Dosen (M 2 mg/kg sbc., K 5 mg/kg i.v.) bewirkten eine mäßige, aber deutliche Erschlaffung ohne Veränderung der rhythmischen Kontraktionen. Nur in einzelnen Fällen wurden diese seltener und kleiner. Höhere Dosen (M 0,5 mg/kg sbc.) führten gleichzeitig mit der Erschlaffung zum Stillstand der Motilität. Der gleiche Wirkungstypus trat auch bei der Reizblase auf. Bemerkenswerterweise waren aber hier schon kleinere Atropindosen wirksam wie an der normalen Blase (K 0,5—1 mg/kg i.v.). Beim Mintacolspasmus war

* M = Meerschweinchen.

gleichfalls als erste Wirkung eine Erschlaffung zu beobachten. Meist nahm dabei aber die Motilität wieder zu unter Vergrößerung der Amplituden. Wie an der normalen Blase stellten erst hohe Dosen die Motilität still. In den wirksamen Dosen fanden wir keinen Unterschied gegenüber dem Normaltier.

7. *Sympathicuserregung* durch Adrenalin (M 0,3 mg/kg sbc.) und Corbasil (Dioxyphenyl-propanolamin K 2 mg/kg i.v.) erzeugte an der normalen Blase eine 2—3 min lang anhaltende Erschlaffung, die Spontanbewegungen wurden (im Gegensatz zu Befunden an der Katze) seltener und kleiner. Besonders gut wirksam war Adrenalin bei intravesicaler Applikation (M 0,02%ige Lösung), sowie an der Reizblase bei intravenöser Injektion. Am Mintacolspasmus wurde eine Beeinflussung vermißt. Von anderen Sympathicomimetica zeigten Aludrin (Dioxyphenyl-äthanolpropylamin) und Sympatol (Oxyphenyl-äthanolmethylamin) einen ähnlichen, aber länger anhaltenden Effekt wie Adrenalin. Ephedrin fanden wir wie CHRISTENSEN und LARSEN⁷, ebenso auch Dilatol (Oxyphenyl-methylphenylpropylamino-propanol) ohne Wirkung auf die Blase.

8. *Lokalanästhesie*. Füllung der Blase mit Lösungen von Lokalanaesthetica führte zu rascher, maximaler Erschlaffung und zum Stillstand der Motorik. Als wirksame Grenzkonzentrationen stellten wir fest: Für Novocain (p-Aminobenzoyl-diäthylaminoäthanol) und Percain (Butyloxychinolinsäure-diäthyl-äthylendiamid) 0,6%, für Pantocain (Butylaminobenzoyl-dimethylaminoäthanol) 0,03%. Derselbe starke Effekt wurde auch am künstlichen Spasmus erhalten. Bemerkenswerterweise fand sich auch bei der sbc. Injektion von Novocain (M 0,01—0,03 mg/kg) eine starke Erschlaffung und Verkleinerung der Spontanbewegungen. Diese Wirkung hängt wohl mit der von MILECH⁸ am isolierten Froschherz gezeigten parasymphaticolytischen Wirkung des Novocains zusammen.

9. Von den muskulär angreifenden *Antispatica* hatte Papaverin, welches am isolierten Darm eine so sichere und starke Hemmwirkung besitzt, auffallenderweise weder an der normalen noch an der spastischen Blase einen sicher reproduzierbaren Effekt. Nur in einigen Fällen waren Dosen, welche schon starke zentrale Erregungserscheinungen hervorriefen (K 10 mg/kg), von einer leichten Erschlaffung gefolgt. Gleich unsicher wirksam waren auch Eupaverin (Methyldioxybenzyl-methyldioxyisochinolin) und Pyramidon (Dimethylamino-phenyldimethylpyrazolon). Etwas stärker lähmend wirkte, vor allem am Mintacolspasmus, Oktin D (Isoamylaminomethylheptan M10 mg/kg sbc.).

10. *Histamin* hatte bei sbc. und i.p. Injektion (M 4—6 mg/kg) an der Blase nur eine unsichere Wirkung. Es kam meist zu einer kurzdauernden Zunahme der Spannung und einer Vergrößerung der Amplituden der Spontanbewegungen. Eine Steigerung der Dosierung wurde durch den

viel stärker in Erscheinung tretenden Bronchospasmus limitiert. Orientierende Versuche mit *Antihistaminika* zeigten, daß diese auch an der Blase die Histaminkontraktion aufzuheben vermögen.

11. Anhangsweise sei noch erwähnt, daß an der Kochsalzreizblase Einlauf eines 10%igen Kamilleninfuses und einer Kamillosanlösung eine mäßige Erschlaffung und eine Frequenzverminderung der gesteigerten Motilität mit gleichzeitiger Erhöhung der Amplitude herbeiführten.

Zusammenfassung.

Durch lokale (intravesicale) Applikation von hypertonischen Kochsalzlösungen oder Senfö, ebenso auch von Mintacol lassen sich an der Harnblase des intakten Ganztiers (Kaninchen und Meerschweinchen) lang anhaltende Spasmen erzeugen. Beim Vergleich pharmakologischer Einwirkungen auf das Ganztier wurden für die Beeinflussung der spastischen sowie der normalen Blase folgende Ergebnisse erhalten:

Narkose im Stadium der Reflexlosigkeit sowie *Curare* bewirken eine Erschlaffung der Blase, die ausschließlich bedingt ist durch die Lähmung der Bauchmuskulatur und damit durch eine Verminderung des intraabdominellen Drucks. Die Spontanmotilität ist dabei nicht wesentlich beeinträchtigt.

Erstickung des Ganztieres ist dagegen von einer alleinigen Hemmung der Blasenmotorik gefolgt.

Morphin, *Dolantin*, *Polamidon* erzeugen (bei sbe. Injektion) an der normalen und an der spastischen Blase in erster Linie eine Hemmung der Spontanmotilität, in zweiter Linie eine Herabsetzung der Wandspannung.

Im Gegensatz dazu führen *parasympathisch lähmende* und *sympathisch erregende* Mittel zu einer Verminderung des Blasentonus, in höheren Dosen auch zu einer Hemmung des Spontanrhythmus. An der Kochsalzreizblase erwies sich *Atropin* in kleineren Dosen wirksam als an der normalen Blase.

Muskulär wirksame *Spasmolytica* (z. B. Papaverin) zeigten nur eine schwache Wirkung.

Novocain bewirkte bei lokaler Anwendung — gleicherweise auch Panto-
cain und Percain — eine völlige Blasenerschaffung mit Lähmung der Motorik; aber auch bei sbe. Injektion führte es zu einer eindeutigen Spasmolyse.

Literatur.

- ¹ LANGLEY, J. N., u. H. K. ANDERSON: J. of Physiol. **16**, 410 (1894); **17**, 177 (1894); **18**, 73 (1895). — ² ELLIOT, F. R.: J. of Physiol. **32**, 404 (1905); **35**, 367 (1907). — ³ YOUNG, H., u. D. J. MACHT: J. of Pharmacol. **22**, 329 (1924). — ⁴ v. BRÜCKE, F., u. R. KNEBEL: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **199**, 465 (1942). — ⁵ MELLANBY, J., u. C. L. G. PRATT: Proc. Roy. Soc. Lond. B **127**, 307 (1939). — ⁶ TEITELBAUM, H., u. O. R. LANGWORTHY: J. of Pharmacol. **72**, 152 (1941). — ⁷ CHRISTENSEN, B. CHR., u. V. LARSEN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **199**, 132 (1942). — ⁸ MILECH, T.: Klin. Wschr. **1951**, 29. Jg, 584.

Dr. W. SCHMID, Tübingen, Pharmakol. Institut d. Universität.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der DIWAG Chemische Fabriken A.G.,
Berlin und Hannoversch Münden.

Untersuchungen über die durch Adrenalin und Noradrenalin verursachte Leukocytose und ihre Beeinflussung durch Opiion.*

Von

KARL CREDNER und KARLA KRÜGER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Februar 1952.)

Die parenterale Adrenalin-Applikation hat eine charakteristische Leukocytose zur Folge (HARVEY¹, 1906). Unmittelbar nach der Injektion nehmen die Leukocyten im strömenden Blut zu und erreichen nach 5 bis 10 min das Maximum, um dann meist ebenso schnell wieder auf die Ausgangswerte abzufallen. Ähnliche Effekte treten auch nach der Injektion anderer sympathicomimetischer Amine wie Noradrenalin, Sympatol und Corbasil auf (BAUR und STAUB²).

Die Ansichten über die Ursache der Adrenalin-Leukocytose gehen auseinander. Die durch Adrenalin hervorgerufene Kontraktion der Milz und eine vielleicht hiermit verbundene Auspressung weißer Blutkörperchen in die Blutbahn scheint nicht maßgeblich beteiligt zu sein, denn SCHENK³ konnte zeigen, daß die Adrenalin-Leukocytose auch nach Splenektomie noch auslösbar war. SCHOEN u. BERCHTOLD⁴ fanden nach Adrenalin-Injektionen regelmäßig eine verstärkte Ausschwemmung neutrophiler Elemente aus dem Knochenmark und sahen diesen Vorgang als eigentlichen Anlaß für die Adrenalin-Leukocytose an, wobei die Frage offen blieb, ob es sich dabei um einen direkten Reiz auf die Bildungsstätten oder um eine Folge veränderter Strömungsverhältnisse handelte. STURM⁵ lehnt neuerdings eine peripher bedingte Entstehung der Leukocytose ab und faßt sie auf als Folge eines Adrenalinreizes auf das Zwischenhirn, da sie durch das Stammhirnnarkoticum *Prominal* oder durch Zwischenhirn-Bestrahlung unterdrückt werden kann. Gegen diese Ansicht sprechen die Befunde von NASU⁶, der nach Durchtrennung des oberen Halsmarkes die Adrenalin-Leukocytose noch auftreten sah; sie unterschied sich von der Reaktion am Normaltier nur durch ihre längere Dauer. BAUR u. STAUB² sind der Ansicht, daß die durch Sympathicomimetica verursachte Leukocytose eine reine Verteilungsleukocytose ist, die durch den vasomotorischen Effekt auf verschiedene Gefäßgebiete ausgelöst werden soll.

In der vorliegenden Arbeit wurde der leukocytensteigernde Effekt der Sympathicomimetica Adrenalin und Noradrenalin an verschiedenen Tierarten miteinander verglichen; es sollte dabei geprüft werden, ob das Ausmaß der Leukocytose in Beziehung zur Blutdruckwirkung dieser

* Herrn Prof. Dr. P. HOLTZ-Rostock zum 50. Geburtstag gewidmet.

Amine steht, und ob sie wie diese durch ein peripher angreifendes Sympathicolyticum beeinflussbar ist. Durch die Arbeiten von P. HOLTZ und SCHÜMANN⁷ wissen wir, daß das Verhältnis der Wirkungsstärke von Adrenalin und Noradrenalin auf den Blutdruck nicht bei allen Tierarten gleich ist. So ist beispielsweise bei Katzen und Hunden Noradrenalin, dagegen bei Meerschweinchen und Kaninchen Adrenalin stärker pressorisch wirksam.

Über das Wirksamkeitsverhältnis zwischen Adrenalin und Noradrenalin bei Mäusen liegen unseres Wissens noch keine Angaben vor, es ist aber bekannt, daß an der Ratte Noradrenalin stärker pressorisch wirksam ist als Adrenalin. Bei der nahen Verwandtschaft beider Tierarten erscheint die Annahme berechtigt, daß in dieser Hinsicht Mäuse sich ähnlich verhalten wie Ratten.

Als Sympathicolyticum verwandten wir Acetoxymethoxyäthyl-dimethylamin-hydrochlorid (Opilon-DIWAG). Bei dieser Substanz handelt es sich nach bisher noch nicht veröffentlichten Untersuchungen um ein peripher angreifendes Sympathicolyticum, das auch dort, wo Adrenalin hemmend wirkt, adrenolytische Eigenschaften besitzt.

Methodik.

Die Mäuse hatten ein Gewicht von 20–25 g. Die Blutentnahmen erfolgten aus der Schwanzvene. Es wurde dabei sorgfältig darauf geachtet, daß infolge stärkerer Nachblutungen keine Schwankungen der Leukocytenwerte auftraten. In Kontrollversuchen mit Injektionen von 0,9%iger NaCl-Lösung wurde eine leicht abfallende Tendenz der Leukocytenzahlen beobachtet. Die zu untersuchende Substanz wurde in 0,1–0,2 cm³ physiologischer Kochsalzlösung verabfolgt.

Die Meerschweinchen wogen 350–600 g, die Kaninchen 2–3 kg. Die Blutentnahmen erfolgten aus der Ohrvene. Bei den Meerschweinchen führten wir zur Kontrolle an 25 Tieren laufend Zählungen nach Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung durch. Dabei fanden wir im Durchschnitt eine Steigerung von 9,6%. Die Blutentnahmen wurden in Zwischenräumen von 5, 10, 15 und 30 min, mitunter auch, wenn die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht waren, nach 45 und 60 min vorgenommen.

Es zeigte sich, daß für Mäuseblut der übliche Zusatz von 3%iger Essigsäure nicht ausreichte, da stets noch Erythrocytenschatten störten. Erst nach Erhöhung der Konzentration auf 11% ließen sich die Zählungen einwandfrei vornehmen. 12–14 Std vor dem Versuch erhielten alle Versuchstiere kein Futter mehr.

Die gebräuchlichen Leukocytenzählmethoden sind mit einer erheblichen Fehlerbreite behaftet. Blutentnahmen und Zählungen wurden stets von ein und derselben Person mit der gleichen Pipette vorgenommen, da die Eichung verschiedener Pipetten große Differenzen ergeben hatte. Die Pipette wurde bis zur Marke 1 mit Essigsäure gefüllt und dann in ein kleines Gläschen, in dem sich 2 Glasperlen befanden, bis zur Marke 05 ausgeblasen. Der Rest wurde verworfen. Nach Reinigung und sorgfältiger Trocknung der Pipette wurde bis zur Marke 05 Blut aufgesaugt, dieses in das mit Essigsäure beschickte Gläschen gegeben und die Capillare anschließend durch mehrmaliges Aufziehen der Mischung von anhaftenden Blutresten befreit. Nach 3 min langem Schütteln des Blutessigsäuregemisches wurde ein Tropfen desselben in eine Zählkammer nach THOMA-ZEISS gebracht und ausgezählt.

1. Versuche an Mäusen mit Adrenalin und Noradrenalin.

Die subcutane Injektion von nur 100 γ /kg l-Adrenalin führt bei Mäusen schon zu einem Anstieg der Leukocytenwerte; bei der Mehrzahl der Tiere erreicht die Leukocytose bereits nach 5 min das Maximum.

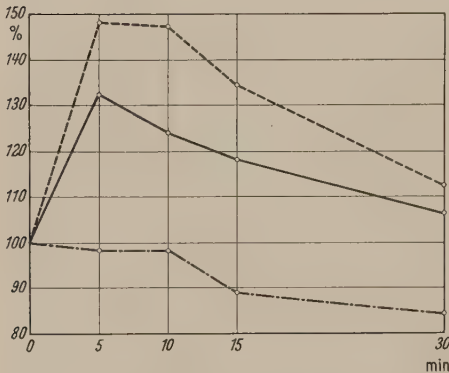


Abb. 1. Verlauf der Adrenalin- und Noradrenalin-Leukocytose bei Mäusen. Durchschnitt von je 30 Versuchen. — = 100 γ /kg l-Adrenalin. ---- = 100 γ /kg dl-Noradrenalin. - · - · = 100 γ /kg dl-Noradrenalin + 2 mal 10 mg/kg Opilon.

Nach 30 min ist bei sämtlichen Tieren die Ausgangshöhe wieder erreicht. Die maximale Steigerung betrug im Durchschnitt sämtlicher Versuche 38%. Noradrenalin war bei gleicher Dosierung wesentlich wirksamer. Obwohl uns für diese Versuche zunächst nur das Racemat, die dl-Form, zur Verfügung stand, kam es im strömenden Blut zu einer Vermehrung der Leukocyten um durchschnittlich 70%. Die Berechnung ergab, daß die Differenz zwischen Adrenalin und Noradrenalin statistisch signifikant ist.

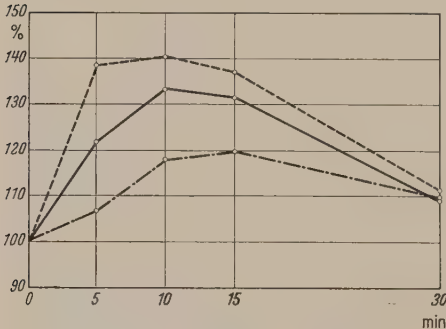


Abb. 2. Verlauf der Adrenalin- und Noradrenalin-Leukocytose bei Meerschweinchen. Durchschnitt von je 30 Versuchen. — = 100 γ /kg l-Adrenalin. ---- = 100 γ /kg l-Noradrenalin. - · - · = 100 γ /kg l-Adrenalin + 2 mal 10 mg/kg Opilon.

2. Versuche an Meerschweinchen.

Die Versuche mit Meerschweinchen wurden mit gleicher Dosierung — 100 γ /kg — an jeweils 30 Tieren mit l-Adrenalin und l-Noradrenalin durchgeführt. In der Adrenalinreihe erwiesen sich 10%, in der Noradrenalinreihe 14% der Versuchstiere refraktär, indem es bei ihnen zu keinem Anstieg der Leukocyten kam.

Bei den positiv reagierenden Tieren wurde in unseren Versuchen mit Adrenalin das Maxi-

imum der Wirkung nicht schon nach 5 min, wie bei den Mäusen, erreicht, sondern erst nach 7,5–10 min. Noradrenalin hatte aber, wie aus der Abbildung hervorgeht, auch bei den Meerschweinchen eine stärkere Wirkung als Adrenalin. Nach 100 γ /kg l-Adrenalin betrug der Leukocytenanstieg im Durchschnitt 43%, nach 100 γ /kg

l-Noradrenalin* 63%. Auch hier konnte errechnet werden, daß die Differenz statistisch signifikant ist.

Noradrenalin verursacht demnach wie bei den Mäusen so auch bei den Meerschweinchen, obwohl bei dieser Tierart seine blutdrucksteigernde Wirkung geringer ist als die des Adrenalins, eine stärkere Leukocytose als Adrenalin. Die Beeinflussung des weißen Blutbildes scheint also unabhängig vom Blutdruckeffekt zu sein. Dafür sprechen auch die folgenden Versuche mit Oxytyramin.

3. Versuche mit Oxytyramin.

Oxytyramin unterscheidet sich chemisch vom Noradrenalin durch das Fehlen der OH-Gruppe in der Seitenkette. An der Katze ist es ca. 30—50mal schwächer pressorisch wirksam als Adrenalin. Versuche mit Oxytyramin scheinen von besonderem Interesse, da der Eine von uns gemeinsam mit P. HOLTZ⁸ in einer früheren Arbeit gefunden hatte, daß im Gegensatz zu Katzen und Hunden Meerschweinchen und Kaninchen auf Oxytyramin mit einer Blutdrucksenkung reagieren. Sowohl nach intravenöser wie nach intramuskulärer Injektion hatte Oxytyramin bei diesen Tierarten eine rein depressorische Wirkung.

Als Folge dieses depressorischen Effektes beobachteten wir⁸ in Diureseversuchen an Meerschweinchen eine Diuresehemmung, während das blutdrucksteigernde Adrenalin und Noradrenalin diuresefördernd wirkten. Bei Ratten, bei denen Oxytyramin pressorisch wirkt, hatte es auch einen diuresefördernden Effekt. Falls Beziehungen zwischen der Blutdruckwirkung der Sympathicomimetica und der durch sie veranlaßten Leukocytose beständen, wäre zu erwarten gewesen, daß Oxytyramin bei Mäusen, bei denen es pressorisch wirkt, eine Leukocytose hervorrufen würde, nicht aber bei Meerschweinchen, bei denen es depressorisch wirkt.

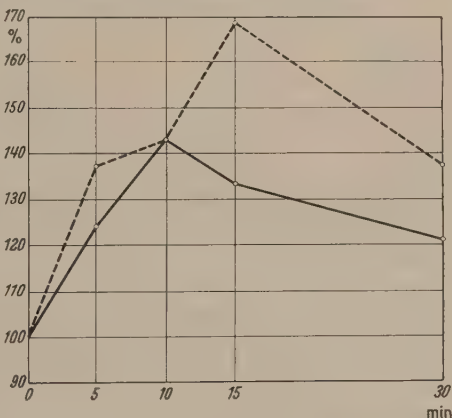


Abb. 3. Leukocytose nach Oxytyramin bei Meerschweinchen und Mäusen. — = 4 mg/kg Oxytyramin bei Mäusen, Durchschnitt von 28 Versuchen. ---- = 10 mg/kg Oxytyramin bei Meerschweinchen, Durchschnitt von 22 Versuchen.

* Wir danken Herrn Dr. TAINTER vom Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer, N. Y., an dieser Stelle bestens für die freundliche Überlassung von l-Noradrenalin und Oxytyramin.

Erwartungsgemäß löste Oxytyramin an 28 Mäusen bei subcutaner Injektion von 4 mg/kg eine prompte Leukocytose aus. Die relative Zunahme betrug im Durchschnitt 47%, das Maximum fand sich bei über 50% der Tiere nach 10—15 min (Abb. 3); 4 Tiere = 14% verhielten sich refraktär. Nach einer Dosis von 4 mg/kg Oxytyramin reagierten von 28 Meerschweinchen nur 6 mit einer leichten Leukocytose. Wir haben deshalb die Dosierung auf 10 mg/kg erhöht, die nach unseren Erfahrungen auf den Blutdruck auch nur rein depressorisch wirkt. Sämtliche, mit dieser Dosis behandelten 22 Versuchstiere reagierten mit einer starken Leukocytose, deren Maximum im Durchschnitt 80% betrug (Abb. 3). Das Ergebnis dieser Versuche dürfte besonders eindringlich für die Unabhängigkeit der durch die Sympathicomimetica verursachten Leukocytose von deren Blutdruckwirkung sprechen.

4. Beeinflussung der Adrenalin- und Noradrenalin-Leukocytose durch Opilon.

Es ist bekannt, daß nicht nur die akuten, an glattemuskuligen Organen, z. B. an den Gefäßen der Uterusmuskulatur sich abspielenden Vorgänge, sondern auch protrahiert verlaufende Stoffwechseleffekte, z. B. die hyperglykämische und oxydationssteigernde Wirkung der Sym-

pathicomimetica durch Sympathicolytica beeinflussbar sind. Wir haben untersucht, ob die nach Adrenalin und Noradrenalin auftretende Leukocytose durch das Sympathicolyticum Opilon beeinflusst wird.

Wir injizierten 5 mg/kg bzw. 10 mg/kg Opilon und gaben nach 20 min nochmals die gleiche Dosis zusammen mit 100 γ /kg l-Adrenalin oder l-Noradrenalin subcutan. Opilon allein rief in dieser Dosierung bei Meerschweinchen und Mäusen keinerlei Effekte hervor. Nach Opilon und Adre-

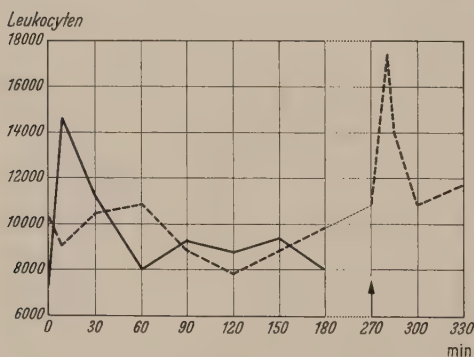


Abb. 4. Leukocytensteigernder Effekt von 100 γ /kg l-Adrenalin beim Kaninchen und seine Beeinflussung durch Opilon. — = 100 γ /kg l-Adrenalin. - - - = 100 γ /kg l-Adrenalin + 2 mal 5 mg/kg Opilon. $\uparrow$ = nach 270 min erneut 100 γ /kg l-Adrenalin.

nalin bzw. Noradrenalin trat bei Mäusen überhaupt keine Leukocytose mehr in Erscheinung, bei Meerschweinchen war sie deutlich abgeschwächt. An Kaninchen*, die, wie auch BAUR und STAUB mitteilten, nach unseren Erfahrungen selbst auf hohe Adrenalindosen nur sehr

* Die Versuche am Kaninchen erfolgten in Zusammenarbeit mit H. KÖPPEL. (H. KÖPPEL: Dissertation Göttingen 1950, Hygien. Institut.)

unregelmäßig mit einer Leukocytose reagierten — mehr als die Hälfte aller Tiere erwies sich in unseren Versuchen als refraktär — ließ sich an den positiv reagierenden Tieren die Hemmung der Adrenalin- bzw. Noradrenalin-Leukocytose demonstrieren.

Die Abb. 4 gibt einen Versuch wieder, in dem die Adrenalin-Leukocytose durch Opron vollständig aufgehoben, 5 Std später aber, nach Abklingen der Opronwirkung, wieder auslösbar ist.

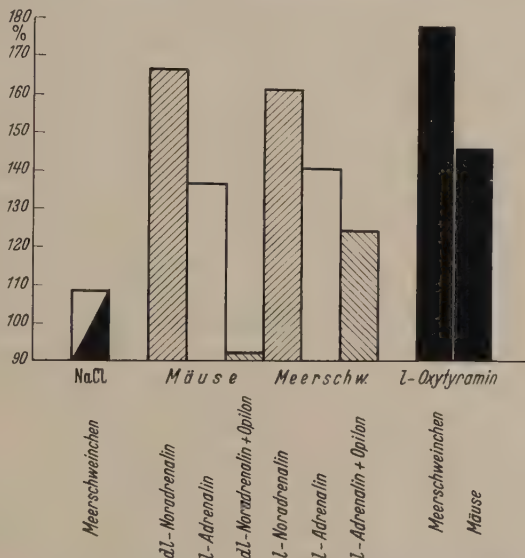


Abb. 5. Durchschnitte der Maximalwerte des Leukocytenanstiegs nach Injektion von Adrenalin Noradrenalin und Oxytyramin bei Meerschweinchen und Mäusen.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Vergleichende Untersuchungen über die Leukocytose verursachende Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins bei Mäusen und Meerschweinchen hatten das Ergebnis, daß Noradrenalin wirksamer ist als Adrenalin. Die erhaltenen Werte konnten durch statistische Berechnungen gesichert werden. Die Leukocytose ist demnach keine Funktion der Blutdruckwirksamkeit der geprüften Sympathicomimetica, da Noradrenalin bei Meerschweinchen schwächer, bei Mäusen stärker pressorisch wirkt als Adrenalin. Dieses Ergebnis wird besonders durch die Versuche mit Oxytyramin erhärtet, das trotz seiner rein blutdrucksenkenden Wirkung bei Meerschweinchen eine starke Leukocytose hervorruft. Die Blutdruckwirkung der sympathicomimetischen Amine allein kann also nicht die Ursache für deren leukocytensteigernden Effekt sein. Andere Faktoren müssen hierfür in Betracht gezogen werden. Ob diese in einem Reiz auf die Leukocyten-Bildungsstätten (SCHOEN und

BERCHTOLD⁴) zu suchen sind oder nicht doch die Milz zusammen mit dem gesamten lymphatischen Gewebe für die Auspressung der Leukocyten eine Rolle spielt, oder ob von BAUR und STAUB² diskutierte vasomotorische Effekte auf bestimmte Gefäßgebiete, die auch bei der depressorischen Komponente des Oxytyramins auftreten müßten, zu einer reinen Verteilungsleukocytose Anlaß geben, kann auf Grund unserer Versuche nicht entschieden werden. Für die Entstehung der Leukocytose ist ferner noch das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System in Betracht zu ziehen, da Adrenalin auf dem Wege über die Hypophyse die Nebennierenrinden-Sekretion in wenigen Minuten erheblich zu steigern vermag. Dieser Effekt des Adrenalins ist bereits an einer schnell einsetzenden Eosinopenie erkennbar. Noradrenalin besitzt dagegen keinen Einfluß auf die Nebennierenrinde und läßt somit die Zahl der Eosinophilen unbeeinflusst⁹ (THORNE-Test). Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu der Adrenalin- und Noradrenalinwirkung auf die Leucocytenzahl, da sich hier Noradrenalin stets stärker leukocytensteigernd wirksam erwies, und spricht eigentlich gegen die Mitbeteiligung des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems bei der Entstehung dieser Leukocytose. Auf jeden Fall scheint sie wenigstens vorwiegend peripher bedingt zu sein, da sie durch ein peripheres Sympathicolyticum aufgehoben oder abgeschwächt wird.

Zusammenfassung.

1. Noradrenalin, das bei Mäusen eine stärkere, bei Meerschweinchen eine schwächere blutdrucksteigernde Wirkung besitzt als Adrenalin, verursacht bei beiden Tierarten eine stärkere Leukocytose.

2. Oxytyramin, das bei Mäusen blutdrucksteigernd, bei Meerschweinchen und Kaninchen blutdrucksenkend wirkt, verursacht in allen Fällen eine Leukocytose.

3. Die Leukocytose verursachende Wirkung der untersuchten Sympathicomimetica ist also sicher keine einfache Funktion ihrer Blutdruckwirkung. Ihr Angriffspunkt scheint jedoch wenigstens überwiegend ein peripherer zu sein, da sie durch das peripher angreifende Sympathicolyticum OPILON abgeschwächt oder verhindert wird.

Literatur.

- ¹ HARVEY: J. of Physiol. **35** (1906/07). — ² BAUR, H., u. H. STAUB: Helvet. Physiol. et Pharm. Act. **7**, 482 (1949). — ³ SCHENK: Med. Klin. **1920** I, 279, 309. — ⁴ SCHOEN, R., u. E. BERCHTOLD: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **105**, 63 (1925). — ⁵ STURM, A.: Med. Klin. **44**, 33 (1949). — ⁶ NASU, Y.: J. Kummamoto Medic. Soc. **12**, 325, 1875, 1923 (1936), zit. n. HOFF: Klin. Wschr. **17**, 638 (1938). — ⁷ HOLTZ, P.: Pharmazie **5**, 49 (1950). — ⁸ HOLTZ, P., K. CREDNER u. F. HEEPE: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **204**, 85 (1947). — ⁹ TULLAR, B. F., Science **109**, 536 (1949).

Dr. med. K. CREDNER, Hannoversch Münden, Zimmerbreite 6.

Aus dem Institut für Medizin und Biologie der
Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin (Direktor: Prof. W. FRIEDRICH)
Abt. für Biophysik und Abt. für Pharmakologie.

Bestimmung des Verlaufs der Revaskularisation von Hauttransplantaten durch radioaktive Messungen mit dem Leuchtmassenzähler¹.

Von

LIESELOTT HERFORTH und PETER SCHÄFER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Februar 1952.)

Einführung.

Die Erforschung des Transplantationsvorganges erfordert schon lange eingenaues Studium des quantitativen Gefäßverhaltens in Transplantaten. So hat die Bearbeitung von Fragen des Transplantatsstoffwechsels, der physiologisch-chemischen Umstellung und der pharmakologischen Beeinflussbarkeit von Transplantaten die Kenntnis des Gefäßverhaltens zur Voraussetzung. Aber auch die Anwendung der Transplantation als Methode zur Bearbeitung von Fragen, die die Transplantation selbst nicht betreffen, ist durch fehlende Kenntnis des Gefäßverhaltens stark eingeschränkt.

Die klassischen Gefäßinjektionsmethoden^{2, 3} (Tusche, Gelatine, Leim, Plastoid u. a.) erlauben keine oder nur eine ungenaue quantitative Bestimmung der Revaskularisation von Transplantaten. Zur genauen quantitativen Erfassung des Geschehens an den Gefäßen schien uns die Messung der Aktivität einer injizierten radioaktiven Substanz die empfindlichste Methode zu sein.

Zweck der Arbeit ist, eine unter normalen biologischen Bedingungen gewonnene Standardkurve zu geben, an der Veränderungen des Gefäßverhaltens unter veränderten Bedingungen, z. B. pharmakologischer Beeinflussung, relativ gemessen werden können.

Methodik.

Die Untersuchungen wurden an autoplastisch verpflanzten Hautlappen der Ratte vorgenommen. Auf der rasierten Bauchhaut wurde eine immer gleich große Fläche von 980 mm² markiert. Der mit der Schere abgetrennte Lappen enthielt alle Hautschichten (Cutislappen nach KRAUSE); er wurde um 180° gedreht und mit Knopfnähten befestigt, so daß nach der Einheilung die Haare gegen den Strich wachsen. Die Bauchlappen der Ratten haben insofern die gleiche Aussicht auf Einheilung, als sie dünner als die kritische Verpflanzungsdicke^{4, 5} sind. Sie würden also, gemessen am Haarwuchs gegen den Strich, 60 Tage nach der Operation mit mindestens 20%, im Durchschnitt mit 50% der Fläche des Ausgangstransplantates einheilen.

Gegen Schädigung des Transplantates durch das Tier schützte bis zum Zeitpunkt der Injektion, spätestens aber bis zum 12. Tag nach der Operation ein Stärkeverband. Das Gewicht der Tiere lag in gleichmäßiger Verteilung zwischen 90 und 140 g.

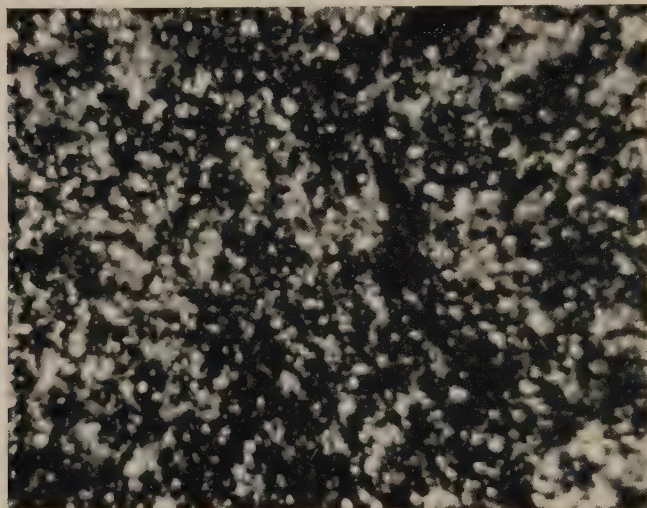


Abb. 1. Auf ZnS-Ag-Leuchtstoffplättchen ausgestrichene Kohle; mikroskop. 105 mal.

48, 54, 60, 66, 72, 84 Std und weiter 4, 5, 6, 7 und 60 Tage nach der Autotransplantation wurden die Tiere in Äthernarkose mit gesättigter, wässriger, körperwarmer Uranylacetatlösung unter mäßigem Druck injiziert. Die völlige Entblutung und die Injektion von 25—30 cm³ Lösung

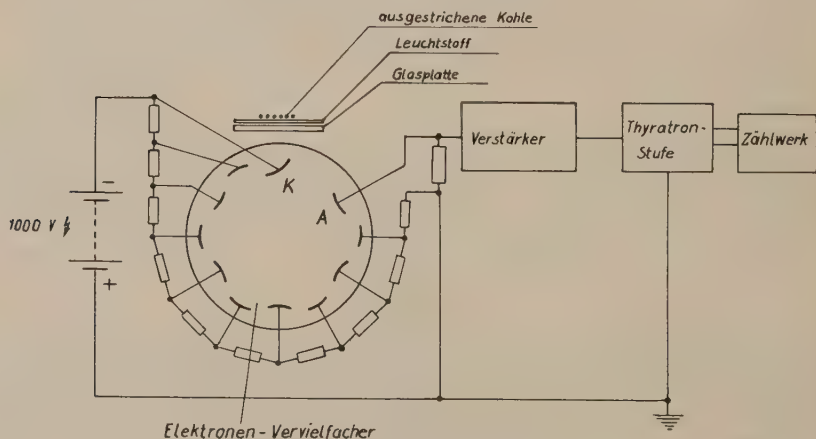


Abb. 2. Prinzip der Leuchtmassenzähler-Anordnung.

wurden an der Bauchorta vorgenommen. Bis spätestens 2 Std nach der Injektion wurden die Lappen und die Teile der benachbarten normalen

Haut wie bei der Transplantation entnommen, verkohlt, zermörsert und in gleichmäßiger Verteilung auf für Alphastrahlen empfindliche ZnS-Ag-Leuchtschirme gebracht. Die Verkohlung der Hautstückchen erfolgte in einem Muffelofen bei Temperaturen um 400°C etwa 4 min lang. Die zermörserte Kohle wurde in gleichmäßig dünner Verteilung auf die Leuchtschirme ausgestrichen (Abb. 1).

Die Leuchtschirme sind Glasplättchen, auf welche nach dem Flotationsverfahren ZnS-Ag-Schichten aufgebracht sind. Sie hatten alle eine Massenbelegung um 5 mg/cm^2 . Schichten dieser Dicke sind für das durch die Alphateilchen angeregte Fluoreszenzlicht noch gut durchlässig. Die im Leuchtstoff durch die einzelnen Alphateilchen erzeugten Lichtblitze wurden nun mit einer Vervielfacherphotozellen-Anordnung für Einzelteilchen^{6, 7} (Abb. 2) gezählt. Verwendet wurde der blauempfindliche Sekundärelektronenvervielfacher Typ 931 A.

Das Verhältnis der vom Leuchtmassenzähler registrierten Alphateilchen des Transplantates zu denen der normalen Haut ist ein Maß für die Revaskularisation des Hautlappens, ausgedrückt in Prozenten. Die registrierten Teilchenzahlen wurden reduziert auf gleiche Gewichtsmengen ausgestrichener Kohle. Die Reduktion auf gleiches Gewicht ist erlaubt, weil die registrierten Teilchenzahlen aufgestreuten Kohlemengen direkt proportional sind (s. Abb. 3).

Mißt man die von verschiedenen Flächen des Kohleausstrichs abgegebenen Teilchen (durch Zwischenschalten verschiedener Blenden zwischen Vervielfacherfenster und Leuchtstoffplättchen), so ergibt sich auch hier eine direkte Proportionalität zwischen Teilchenzahl und ausgeblendeter Fläche (Abb. 3). Dieser Zusammenhang beweist die Gleichmäßigkeit des Ausstrichs.

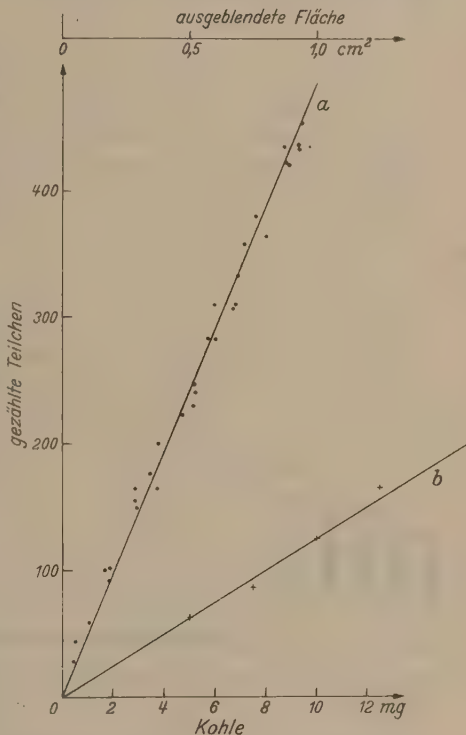


Abb. 3. Registrierte Teilchen als Funktion der aufgestreuten Kohlemengen (a) und als Funktion verschiedener ausgeblendeter Flächen eines Kohleausstrichs (b).

Zur Erhärtung des Ergebnisses wurden jeweils 3 Plättchen gemessen. Da die Kohle nicht in jedem Falle symmetrisch zur Mittellinie des Plättchens ausgestrichen werden kann, wurde jedes Plättchen ein zweites Mal nach Drehung um 180° in derselben Ebene gemessen. Um eine Meßgenauigkeit von 5% zu erhalten, genügte im allgemeinen eine Meßdauer von 5 min. Der Nulleffekt, d. h. die registrierte Teilchenzahl mit unbestreutem Leuchtschirm wurde ständig geprüft und lag unterhalb 1% der eigentlichen Meßwerte.

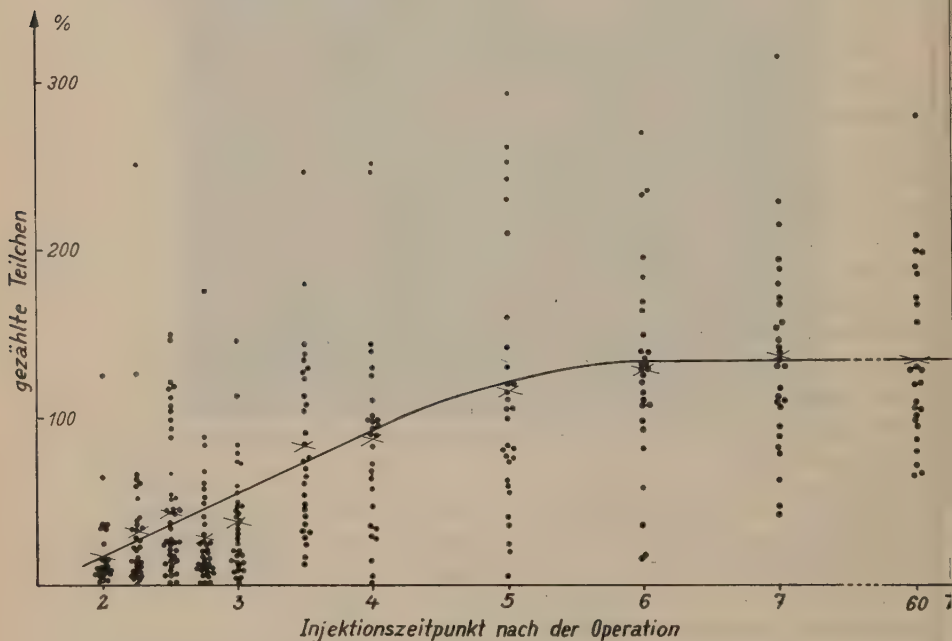


Abb. 4. Gezählte Alphateilchen in Prozenten in Abhängigkeit vom Injektionszeitpunkt nach der Operation ($\times$ = Mittelwerte).

Ergebnis.

Die Injizierbarkeit der Transplantate beginnt nach 48 Std. Im Mittel steigt sie von 18% allmählich an und erreicht am 6. Tag 128%. Die Injizierbarkeit am 60. Tag nach der Transplantation zeigt gegen den 6. Tag keinen Anstieg, so daß der Anschluß der Transplantate an den Kreislauf am 6. Tag nach der Operation als abgeschlossen gelten kann (Abb. 4). Die Schwankung der Einzelwerte um die Mittelwerte ist erheblich (Tab. 1). Diese Schwankungen können nicht auf die Methode zurückgeführt werden, sondern müssen in der Eigenart des biologischen Geschehens begründet sein. Besonders auffallend sind die weit über 100% liegenden Werte, deren endgültige Deutung schwierig ist. Ob die Gefäße des Transplantatsbettes den direkten Anschluß an die Gefäße des Transplantats gewinnen, oder ob sie allmählich in das Transplantat hinein-

Tabelle 1. *Injektionszeitpunkt nach der Operation.*

	2 d = 48 h %	54 h %	60 h %	66 h %	3 d = 72 h %	84 h %	4 d = 96 h %	5 d %	6 d %	7 d %	60 d %
M	18	33	44	29	38	83	87	115	128	136	133
σ	24	45	43	34	33	54	60	77	59	62	53
σ_M	5	8	7	6	6	10	12	14	11	12	11

Mittelwerte der Alphateilchenzahlen in Prozenten — M; Streuung der Einzelwerte um die Mittelwerte = σ ; mittlerer Fehler des Mittelwertes = σ_M .

wachsen, ist eine theoretisch und praktisch wichtige Frage⁸. Die aus unserer Kurve hervorgehende langsame Zunahme der Revaskularisation spricht eher für eine schrittweise Neuversorgung des Transplantates mit Gefäßen. Möglich ist aber auch, daß beide Arten des Anschlusses stattfinden.

Mit der Annahme, daß neben der schrittweisen Neuversorgung des Transplantates vom Transplantatsbett aus auch eine zufällige Erschließung von Teilen des Gefäßsystems vom Transplantat hinzukommt, kann man die z. T. erhebliche Überversorgung einzelner Transplantate und damit die Schwankung unserer Kurve nach oben erklären. Nahe liegt auch, die stark wechselnde Injizierbarkeit der Transplantate auf eine Störung des Gefäßtonus, der Gefäßkontraktilität und der Permeabilität zurückzuführen. Diese Gefäßstörungen könnten eng zusammenhängen mit der Denerrierung des Transplantates. Die Reinnervierung findet bekanntlich sehr spät statt, so daß bei unserer Annahme das gestörte Verhalten der Gefäße lange zu beobachten sein müßte. Die immer noch erheblich wechselnde Injizierbarkeit der Transplantate am 60. Tag nach der Operation scheint unsere Vorstellung zu stützen.

Wir vermuteten zunächst, daß auch die Wundreaktion als solche zu einer Gefäßvermehrung in den tiefen Schichten des Transplantates (Hautmuskulatur) führe, mit in die Messung eingehe und so eine überhöhte Injizierbarkeit des Transplantates vortäusche. Um diese Frage zu klären, haben wir bei 26 Tieren nach der Injektion am 7. Tag den

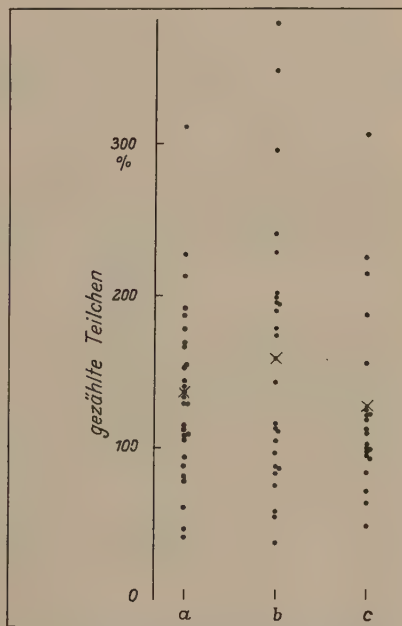


Abb. 5. Gezählte Alphateilchen in Prozenten; Injektion 7 Tage nach der Operation; *a* für unzertrennte Hautstücke, *b* für das Corium und *c* für den Hautmuskel ($\times$ = Mittelwerte). Addiert man die für das Corium (*b*) und den Hautmuskel (*c*) getrennt gezählten Teilchen, um die mittlere Teilchenzahl in Prozent zu berechnen, die die unzertrennten Hautstücke ergeben hätten, so erhält man den Wert 131%, der in guter Übereinstimmung mit dem Mittelwert bei *a* ist.

Hautmuskel vom Corium getrennt und für beide gesondert die Vaskularisation bestimmt (Abb. 5). Die Injizierbarkeit des Transplantatsmuskels entspricht im Mittel der Injizierbarkeit des ganzen Transplantates, die des Coriums dagegen liegt um 30% höher. Daraus muß man schließen, daß erstens die Wundreaktion im Transplantatsboden die Messung nicht beeinflußt und daß zweitens die schwankende Injizierbarkeit der Hautlappen hauptsächlich auf den Gefäßzustand im Corium zurückgeführt werden muß.

Fehlerquellen.

Wir haben den Einfluß verschiedener Temperaturen und Zeiten bei der *Verkohlung* geprüft. Auch strenge Konstanz von Temperatur und Zeit verringert die Schwankung nicht.

Die *Diffusion* des Injektionsmittels vom Transplantatsbett in das Transplantat hinein kann vernachlässigt werden. 12 Std nach der Transplantation ist das Transplantat sicher noch nicht vaskularisiert. Zu diesem Zeitpunkt beträgt der Uranylacetatgehalt bei 9 Tieren durchschnittlich 5%. Entnimmt man die Hautteile nach 2stündigem Liegenlassen nach der Injektion, so erhöht sich der Prozentsatz nicht.

Der *Nulleffekt* und der *Meßfehler* sind schon in der Methodik erwähnt.

Die *Individualität* der Tiere ist nur durch statistische Häufung zu umgehen. Wir haben daher zu jedem Injektionstermin um 30 Tiere untersucht. Die Schwankung der Einzelwerte um den Mittelwert (σ) und die mittleren Fehler der Mittelwerte (σ_M) gehen aus der Tabelle hervor.

Zusammenfassung.

An Autotransplantaten (Cutislappen nach KRAUSE) wurde die Revaskularisation durch Injektion von Uranylacetatlösung und Messungen der im Transplantat und in der benachbarten normalen Haut enthaltenen Radioaktivität (Alphateilchen) mit dem Leuchtmassenzähler bestimmt. Man findet einen langsamen Anstieg von 18% nach 48 Std auf 128% nach 6 Tagen. Die Injizierbarkeit am 60. Tag nach der Operation entspricht der am 6. Tag. Die Schwankung der Einzelwerte um die Mittelwerte wird diskutiert.

Literatur.

- ¹ HERFORTH, L., u. P. SCHÄFER: Naturwiss. **38**, 505 (1951). — ² ROMEIS, B.: Taschenbuch d. mikrosk. Technik. Berlin 1943. — ³ TIEDEMANN, H.: Virchows Arch. **317**, 461 (1949). — ⁴ SCHÄFER, P.: Virchows Arch. **317**, 484 (1949). — ⁵ SCHÄFER, P.: Virchows Arch. **320**, 397 (1951). — ⁶ BROSER, J., u. H. KALLMANN: Z. Naturforschg **2a**, 642 (1947). — ⁷ BROSER, I., L. HERFORTH, H. KALLMANN u. U. MARTIUS: Z. Naturforschg **3a**, 6 (1948). — ⁸ ENDERLEN: Dtsch. Z. Chir. **45** (1897).

Dr.-Ing. LIESELOTT HERFORTH, Berlin-Buch, Lindenberger Weg 76
und Dr. Dr. PETER SCHÄFER, Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28,
Pharmakol. Institut der Humboldt-Universität.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin.

Eine einfache Methode der Motilitätsmessung an Mäusen.

Von

P. SIEGMUND und M. WOLF.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 1. März 1952.)

Im Verlauf von Untersuchungen über zentralnervöse Wirkungen bestimmter Pharmaka erwies es sich als notwendig, Veränderungen der Motilität der Versuchstiere möglichst quantitativ zu registrieren.

Die bisher üblichen Einrichtungen, bei denen die Bewegungen der Tiere auf leicht bewegliche mechanische Systeme übertragen und direkt auf einer Rußtrommel registriert werden, existieren in verschiedenen Modifikationen^{1, 2, 3}. A. W. FORST⁴ benutzte die Aufhellung berußter Platten, auf denen sich die Mäuse während der Versuche bewegten zur Feststellung der Spontanmotilität. Alle diese Verfahren ermöglichen nur qualitative Auswertung. Eine zahlenmäßige Erfassung der Bewegungsaktivität ist eigentlich nur in der von A. W. FORST⁵ entwickelten ziemlich kostspieligen Apparatur möglich, die jede Bewegung des Tieres elektrisch zählt. Doch haftet auch dieser Methode wie allen anderen der Nachteil an, daß die Gewinnung des für eine statistische Auswertung notwendigen Zahlenmaterials nur mit erheblichem Aufwand an Zeit oder Kosten zu erhalten ist.

Bei unserer Arbeit hat sich folgende einfache Methode bewährt, die es ermöglicht, die Motilität von 50 weißen Mäusen gleichzeitig unter verhältnismäßig physiologischen Bedingungen zu messen.

Bringt man auf ein Drahtsieb trockenen Sand, der vorher durch ein Sieb mit gleicher Maschenweite gesiebt ist, so fällt nur bei der Aufgabe eine relativ kleine Menge Sand durch das Sieb. Werden Sieb und Sand nicht berührt, so bleibt es bei diesem Zustand. Er ändert sich, wenn eine weiße Maus auf den das Sieb bedeckenden Sand gesetzt wird. Je nach der Zahl und dem Ausmaß ihrer Bewegungen fällt nun eine bestimmte Menge Sand durch das Sieb. Die pro Viertelstunde durchgesiebte Menge benutzten wir als Maß für die Motilität der Mäuse.

Methodik.

Ein beiderseits offener, verzinnter Blechzylinder von etwa 10 cm Durchmesser und 12 cm Höhe (halbfertige Konservendose) wurde auf der einen Seite mit einem feinen Messingsiebgewebe von etwa $\frac{1}{4}$ mm² Maschengröße versehen. Die über-

stehenden Ränder des Siebgewebes wurden nach oben umgeschlagen und durch ein 2—3 cm breites Stück eines entsprechend dimensionierten Autoschlauches umspannt. Der dadurch am unteren, äußeren Käfigrand gebildete Gummiwulst verhindert gleichzeitig störende Erschütterungen des Käfigs während des Versuches. Dann wurde der Zylinder so in einen passenden Glasrichter gesetzt, daß nur der Gummiring mit dem Trichter in Berührung kam. Das Sieb wurde mit 50 cm³ trockenem Sand beschickt, dem 10 cm³ Blaugel zur Absorption von Feuchtigkeit beigegeben war. Unter das Trichterrohr wurde ein in 0,1 cm³ unterteilter Meßzylinder von 10 cm³ Gesamthalt gestellt. Die Mäuse wurden auf den Sand gesetzt und der Käfig mit einem durchlöchernten Deckel abgedeckt. Die im Meßzylinder gesammelte Sandmenge wurde alle Viertelstunden registriert. Je 25 dieser Käfige waren auf zwei Holzgestellen angebracht, so daß die Motilität von 50 Mäusen gleichzeitig gemessen werden konnte.

Aus den umfangreichen Untersuchungen von A. W. FORST über die Spontanaktivität von Mäusen geht hervor, daß nur ein bestimmter Prozentsatz eine genügend geringe Spontanaktivität aufweist, um für die direkte Messung erregender Wirkungen benutzt werden zu können. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, hat H. TRIENDL⁶ die Tiere vor dem Versuchsbeginn in einer Lauftrommel ermüdet; H. DRUCKREY⁷ gab vorher ein Sedativum. Unsere Versuche bestätigen die Angaben von A. W. FORST⁴, daß nur $\frac{1}{3}$ der vom Händler bezogenen Mäuse zur Bestimmung zentralerregender Wirkungen ohne Vorbehandlung brauchbar ist. Mit unserer neuen Methode, die eine Beobachtung großer Tierreihen in kurzer Zeit gestattet, war es leicht möglich, die geeigneten Tiere herauszufinden. Die Mäuse müssen mindestens 3 Std vor Beginn der eigentlichen Messung in den Versuchskäfigen untergebracht werden, um die Untersuchungen nicht durch die beim Wechsel der Umgebung auftretenden Erregungen zu beeinträchtigen. Die Streuungen bei den Ruhekurven der sortierten Mäuse sind zwischen den einzelnen Tieren nur gering. Bei der Prüfung erregender Wirkungen können Schwierigkeiten entstehen, weil sich die Erregung bei Mäusen nicht nur in verstärktem Hin- und Herlaufen, sondern vereinzelt auch in ausgesprochenem Scharren äußert. Solche Mäuse können in einer Viertelstunde 10 cm³ Sand und mehr durch das Sieb befördern. Diese extrem hohen Abweichungen vom wahrscheinlichsten Wert werden nicht durch entsprechenden Ausfall nach der anderen Seite kompensiert, denn „negative“ Sandmengen können nicht gefördert werden. Die Verwendung unkorrigierter arithmetischer Mittelwerte würde daher bei der Beurteilung der Ergebnisse kein zuverlässiges Bild ergeben. Zur Auswertung unserer Versuchsreihen halten wir es in diesem speziellen Fall für besser, bei der Zusammenfassung der Viertelstundenwerte der einzelnen Mäuse zu den charakteristischen Werten der Versuchsgruppen die Zentralwerte^{8,9} den arithmetischen Mittelwerten vorzuziehen, weil sie durch die Extreme unbeeinflusst bleiben.

Zur Prüfung der Brauchbarkeit unserer Methode haben wir die zentralerregende Wirkung verschiedener Dosen Coffein getestet. Die Substanz wurde stets in wäßriger Lösung mit der Schlundsonde verabreicht. Die Abbildung zeigt die Erregungskurven bei verschiedener Dosierung unter Benutzung der bereits erwähnten Zentralwerte. Bei den Versuchen mit 5 und 10 mg Coffein waren jeweils 25 Tiere im Versuch. Bei der Dosierung von 20 mg/kg wurden die Ergebnisse von 50 Tieren ausgewertet. Die Kontrolltiere lieferten unter unseren Bedingungen Viertelstundenwerte von etwa 0,1 cm³ Sand. Nach dem Vorschlag von FORST wurde jeweils das Mittel aus zwei aufeinanderfolgenden Zentralwerten gebildet,

die bei der viertelstündlichen Auswertung erhalten wurden. Bei diesem Vorgehen ergaben sich glattere Linienzüge. Die Dauer der Erregung erscheint hierbei allerdings um 15 min verlängert. Auch bei der Sondierung mit Wasser läßt sich eine gewisse Erregung nachweisen, die aber nur in einer verhältnismäßig geringfügigen Erhöhung eines Viertelstundenwertes zum Ausdruck kommt. Die Ergebnisse entsprechen den Befunden, die H. TRIENDL⁶ bei seinen Untersuchungen über die erregende Wirkung des Coffeins mit dem Verfahren von A. W. FORST erhielt.

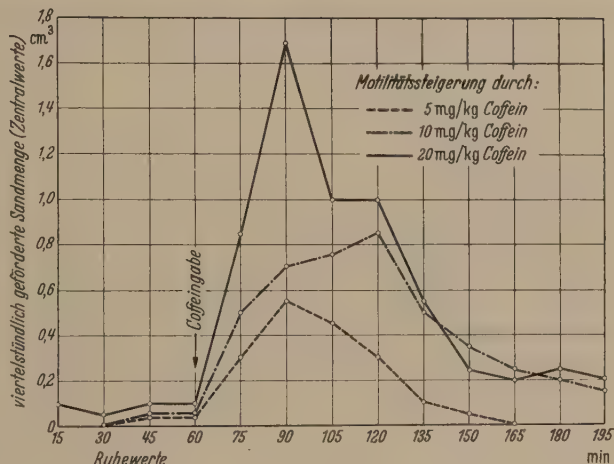


Abb. 1.

Die Herstellung des beschriebenen Apparates verursacht nur sehr geringe Kosten. Der weitere Vorteil der Methode liegt in der Möglichkeit, große Tiergruppen gleichzeitig im Versuch zu haben. Dies ist schon deshalb nützlich, weil sich die Spontanaktivität der Tiere im Laufe eines Tages beträchtlich ändern kann. Alle Versuche wurden bei normaler Zimmertemperatur zwischen 20 und 22° durchgeführt. Die gleichzeitig laufende Beobachtung einer größeren Zahl von Kontrolltieren ermöglicht die rechtzeitige Erkennung äußerer Einflüsse auf die Motilität der Tiere, die nicht durch das erregende Pharmakon hervorgerufen werden.

Zusammenfassung.

Es wird eine Methode angegeben, die die Motilität von Mäusen durch Messung einer Sandmenge gestattet, die in bestimmter Zeiteinheit durch ein Sieb gefördert wird. Die Brauchbarkeit des Verfahrens wird durch die Prüfung der zentralerregenden Wirkung verschiedener Dosen Coffein nachgewiesen.

Literatur.

- ¹ SCHLAGINTWEIT, E.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **131**, 212 (1928). —
² DRUCKREY, H., u. G. KÖHLER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **183**, 106 (1936).
 — ³ Zit.: L. THER: Pharmakologische Methoden. Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1949.
 — ⁴ FORST, A. W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **189**, 288 (1938). — ⁵ FORST, A.
 W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **192**, 257 (1939). — ⁶ TRIENDL, H.: Arch.
 exper. Path. u. Pharmacol. **192**, 53 (1939). — ⁷ DRUCKREY, H., E. MÜLLER u.
 M. STUHLMANN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **185**, 221 (1937). — ⁸ BEHRENS,
 B.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **140**, 237 (1929). — ⁹ WEBER, E.: Grundriß
 der biol. Statistik S. 53 (1948).

Dr. M. WOLF, Pharmakolog. Institut, Berlin-Dahlem, Thielallee 69—73.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster/Westf.
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. SIEGMUND)
und aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Direktor: Prof. Dr. St. GOLDSCHMIDT).

Ein morphologischer Beitrag zum Wirkungsmechanismus embryonalen Herzextraktes (Corhormon).

Von

HANS-JÜRGEN MOHR und ERNST HELMREICH.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. März 1952.)

Es schien von Interesse, die verschiedentlich veröffentlichten Angaben^{1, 2*} einer Regeneration des experimentell geschädigten Herzmuskels durch Corhormon nachzuprüfen, wie auch auf Grund neuer Befunde über den biochemischen Wirkungsmechanismus³ nach einem morphologisch faßbaren Anhaltspunkt für ein direktes Eingreifen des Corhormon in die chemischen Vorgänge der Zellteilung zu suchen.

Wir haben daher den Einfluß von Corhormon auf den experimentell geschädigten Herzmuskel und den Glykogenbestand von Herz und Leber untersucht.

Die Untersuchungen wurden an 28 (2,5—3 kg schweren) Kaninchen durchgeführt, deren Herzmuskel durch orthostatischen Kollaps infolge Hängelage geschädigt wurde^{**}. 2 mal täglich wurde den Versuchstieren je 3 mg Corhormon subcutan injiziert. Um Myokardläsionen unterschiedlichen Ausmaßes zu setzen, wurden die Tiere nach verschieden langer Zeit (24 Std bis 8 Wochen) durch Nackenschlag getötet, die Herzen entnommen, gewogen und in 4%igem Formalin gehärtet. Die Schnitte wurden in verschiedene Ebenen gelegt und in Paraffin eingebettet. Die Fettfärbung wurde an Gefrierschnitten durchgeführt. Zur mikroskopischen Untersuchung haben wir die Präparate mit H. E., Sudan III, VAN GIESON und Orcein (lichtgrün) angefärbt. Hinsichtlich Einzelheiten der Versuchsanordnung verweisen wir auf eine ausführliche Publikation, die a. O. vorgesehen ist⁵.

Die Präparate der mit Corhormon behandelten Tiere zeigen zwar keine echte Regeneration des Herzmuskelparenchyms im Gebiet der Myocardnekrosen, jedoch führt Corhormon im Vergleich mit unbehandelten Kontrollen zur beschleunigten Resorption des regressiv veränderten Gewebes im Bereich geschädigter Herzmuskelpartien und zur schnelleren

* So fand PATAT¹ am operativ verletzten Kaninchenherzen Corhormonbehandelter Tiere eine echte Regeneration des zerstörten Herzmuskelparenchyms, während bei den unbehandelten Tieren nur eine bindegewebig-narbige Reparatur des Defektes erfolgte.

** Seit den Untersuchungen MEESSENS⁴ ist bekannt, daß der orthostatische Kollaps am Kaninchenherzen zur Myokardnekrose führt.

Anbildung kollagenen und sogar elastischen Bindegewebes, das sich sonst in der banalen Narbenfibrose nicht findet.

Ebenso ließ sich auch bei der mikroskopischen Untersuchung menschlicher Herzen eine echte Regeneration von Herzmuskelzellen nach Corhormon-Medikation nicht feststellen, denn Doppelkernbildungen können nicht auf die Einwirkung von Corhormon zurückgeführt werden, weil man nach Untersuchungen von NIETH⁶ in der Umgebung frischer Nekrosen und Narben sowie im hypertrophierenden Herzmuskel häufig Doppelkerne des Parenchyms findet. Hingegen führt Corhormon zu einer Aktivierung des Mesenchyms, was sich in einer erhöhten Kernzahl des interstitiellen Gefäßbindegewebes sowie einer größeren Zahl angeschwollener Capillarendothelien zeigt. Deshalb erscheint die Gesamtkernzahl im histologischen Bild vermehrt. Diese und ähnliche von STAMPFL⁷ erhobene Befunde wurden auch von VADASZ⁸ bestätigt, der bei Zusatz von Corhormon schnelleres Wachstum des auf die Gewebekultur verimpften Herzmuskelstückes beobachtet hat*.

Unsere Untersuchungen haben daher neuerdings die bereits von TÖRÖ² und LETTRÉ⁹ beschriebene wachstumsanregende Wirkung embryonalen Herzextraktes auf Herzfibroblasten in der Gewebekultur auch am histologischen Präparat bestätigt. Die Aktivierung des differenzierungsfähigen Mesenchyms des Herzmuskels darf als eine der wesentlichen Wirkungen embryonalen Herzextraktes angesehen werden.

Vor kurzem haben HELMREICH und GOLDSCHMIDT³ auf die Cofermentfunktion des embryonalen Herzextraktes bei Enzymreaktionen hingewiesen, die im Zusammenhang mit der Zellteilung ablaufen.

Corhormon fördert z. B. die ATP-Spaltung und erleichtert so möglicherweise die Bereitstellung von Energie für den Zellteilungsvorgang. Corhormon aktiviert mittels seines Mg-Anteiles die enzymatische Dephosphorylierung des ATP durch Herzmuskelhomogenat als Enzymquelle unter optimalen Bedingungen zwar etwa im gleichen Umfange wie $MgCl_2$, jedoch zeigt Corhormon im Vergleich mit $MgCl_2$ als Aktivator charakteristische Eigenarten, die annehmen lassen, daß dem Corhormon eine besondere Aktivator- und Regulatorfunktion im physiologischen Geschehen zukommt³.

In diesem Zusammenhang darf kurz auf frühere Untersuchungen HELMREICHs¹⁰ verwiesen werden, der an Gewebeschnitten aus Meerschweinchenherzen im WARBURG durch hohe Dosen Corhormon** nach einer 3stündigen Latenz eine eminente und mit der Dauer des Versuches zunehmende Steigerung des O_2 -Verbrauches beobachten konnte, die sich allerdings nicht immer mit Sicherheit reproduzieren ließ. Mit einem Zusatz von $MgCl_2$ oder Mg-Gluconat in einer dem Mg-Gehalt des Corhormons entsprechenden Konzentration ließen sich diese Ergebnisse nicht erzielen.

* Bei diesen schneller wachsenden Zellen handelt es sich nicht, wie VADASZ ursprünglich annahm, um Herzmuskelparenchymzellen, sondern vielmehr um Herzfibroblasten⁸.

** 2,5 mg Wirkstoffkonzentrat wurden in 0,5 cm³ Aqua bidest. sterilis. gelöst und mit 3 cm³ Glucose-Phosphat-RINGER in den Reaktionstrog eingebracht.

Dieses Verhalten muß die Folge einer allmählich einsetzenden Permeabilitätssteigerung, verursacht durch Auflockerung der Zellmembranen, Einsetzen von Plasmabewegungen und Formveränderungen der Zelle sein. Veränderungen, die den Übergang einer ruhenden Zelle in eine teilungsbereite Zelle charakterisieren.

Hier beziehen wir uns auf die Befunde von DRUCKREY¹¹, der Permeabilitätssteigerung und beträchtlich erhöhten Sauerstoffverbrauch (im WARBURG) während des Befruchtungsvorganges am Seeigellei nachweisen konnte. Die gesteigerte Membrandurchlässigkeit führt nach DRUCKREY¹¹ schließlich zu einer Entquellung des Eiweißes im Zellinneren, wobei es gleichzeitig — je nach dem Ausmaß der Desintegration der Zellstruktur — zur Glykogenolyse oder Glykolyse kommt.

Auf Grund dieser Versuche schien es reizvoll, sich über den Einfluß von Corhormon auf den Glykogenbestand* von Herzmuskel und Leber zu orientieren, um die Förderung der Teilungsbereitschaft der Zelle durch Corhormon auch morphologisch erfassen zu können. Da in teilungsbereiten Zellen eine glykolytische Stoffwechselsituation vorzuherrschen scheint, war zu erwarten, daß Corhormon unter bestimmten Bedingungen Glykogenolyse herbeiführen kann**.

Drei Gruppen von jeweils 2 Kaninchen wurde Corhormon in steigenden Mengen zugeführt. Gruppe I erhielt 1mal täglich 1 mg, Gruppe II 1mal täglich 5 mg, Gruppe III 4mal täglich 5 mg Corhormon subcutan injiziert. Gruppe IV mit 2 Tieren blieb als Kontrolle unbehandelt. Eine experimentelle Schädigung des Myokards wurde nicht vorgenommen. Alle Tiere wurden gleichartig ernährt. Nach 21 Tagen wurde der Versuch beendet, die Tiere durch Nackenschlag getötet und obduziert. Die Herz- und Leberpräparate wurden nach den üblichen Vorschriften behandelt und nach BEST mit Carmin angefärbt.

Herzmuskel und Leber der unbehandelten Kontrolltiere zeigen infolge kohlenhydratarmer Ernährung zwar einen gering verminderten, jedoch noch als regelrecht zu bezeichnenden Gehalt an Depotglykogen (Abb. 1).

* Eine Veränderung des Glykogenbestandes von Rattenherzmuskelgewebe-schnitten durch Magnesium (0,005 m $MgCl_2$) haben bereits STADIE und Mitarbeiter beobachtet¹².

** Schaltet man bei Ruhe-Zellen die Atmung aus, bei Erhalt der Glykolyse, so treten Plasmabewegungen auf, wie man sie sonst nur bei der Zellteilung beobachtet. Man nimmt daher an, daß die Ruhe der Zelloberfläche durch eine Dauerkontraktion aufrechterhalten wird, solange die Atmung einen genügend hohen Spiegel an energiereichem Phosphat (ATP) gewährleistet. Nun liefert die Glykolyse bei gleichem Kohlenhydratumsatz wesentlich weniger ATP als die Oxydation¹³. Die von der Glykolyse angeforderte geringe Menge ATP löst nurmehr rhythmische Kontraktionen aus, die die Labilität der Zellstrukturen verursachen. So gewährleistet die Atmung die Ruhe der Zelloberfläche und die Stabilität der Zelle, die Glykolyse hingegen führt zu Bewegungen des Plasmas, die die Ausbildung neuer Formen begünstigen¹⁴.



Abb. 1. Glykogendepot unbehandelter Kaninchenleber. (Leitz-Panphot Ok. 10, Obj. 8.)

Hingegen ist sowohl im Herzmuskel wie in der Leber der Versuchstiere der Gruppe I und II mit der BESTschen Carminfärbung kein Glykogen mehr feststellbar (Abb. 2).

Bei den Tieren der Gruppe III war neben völligem Schwund des Depotglykogens von Herzmuskel und Leber sogar hydropische und fettige Umwandlung im Zentrum der Leberläppchen nachzuweisen (Abb. 3).

Diese ausgeprägte Glykogenmobilisation der Leber und des Herzmuskels scheint uns ein morphologisch faßbarer Beweis für ein direktes Eingreifen embryonalen Herzextraktes in das Zellteilungsgeschehen des

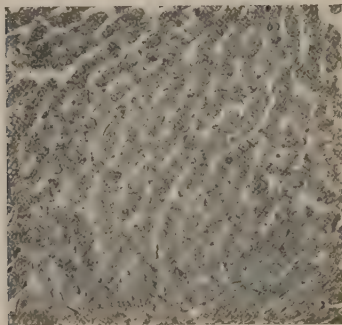


Abb. 2.



Abb. 3.

Abb. 2. Glykogenverarmte Kaninchenleber nach 21 tägiger Behandlung mit 1 mal täglich 5 mg Corhormon. (Leitz-Panphot Ok. 10, Obj. 8.)

Abb. 3. Hydropische und fettige Umwandlung der Leberläppchenzentren nach 21 tägiger Behandlung mit 4 mal täglich 5 mg Corhormon. (Leitz-Panphot Ok. 10, Obj. 8.)

differenzierungsfähigen Mesenchyms und eine Bestätigung der Annahme WARBURGS¹⁴: „Kein Wachstum ohne Glykolyse.“

Literatur.

- ¹ PATAT, P.: Kongreßbericht der XXVI. Versammlung d. ungar. chirurg. Gesellschaft. — ² TÖRÖ, I.: Arch. exper. Zellforsch **22/23** (1939). — Z. mikrosk.-anat. Forsch **41**, 1 (1937). — ³ HELMREICH, E., u. ST. GOLDSCHMIDT: Hoppe-Seylers Z. (im Druck). — ⁴ MEESSEN, H.: Beitr. path. Anat. **102**, 191 (1939). — ⁵ MOHR, H.-J., u. H. MÖLLHOFF: Z. exper. Med. (im Druck). — ⁶ NIETH, H.: Beitr. path. Anat. **110**, 618 (1949). — ⁷ STAMPFL, B.: Path. Inst. Univ. München (pers. Mittlg.). — ⁸ TÖRÖ, I., u. J. VADASZ: Arch. exper. Zellforsch **23**, 113 (1939). — ⁹ LETTRÉ, H.: Naturwiss. **9**, 283 (1946); u. Vortrag anläßl. d. Hauptversammlung Deutscher Chemiker. München Sept. 1949. — ¹⁰ HELMREICH, E.: Vgl. Therapie-woche **9**, 502 (1951). — ¹¹ DRUCKREY, H., N. BROCK u. H. HERKEN: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **178**, 109 (1935); **180**, 231 (1936); **188**, 436, 451 (1938). — Biochem. Z. **300**, 1 (1938). — ¹² STADIE, W. C., N. HAUGAARD and M. PERLMUTTER: J. of Biol. Chem. **171**, 419 (1947). — ¹³ LYNEN, F., u. R. KOENIGSBERGER: Liebigs Ann. **573**, 1, 60 (1951). — ¹⁴ Zit. nach LETTRÉ, H.: Angew. Chemie **63**, 17/18, 421 (1951).

Dr. H.-J. MOHR, Münster i. W., Westring 17, Patholog. Institut;
Dr. E. HELMREICH, München 2, Walther-von-Dyck-Platz 1, Organ. Chem. Institut.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Professor Dr. L. LENDLE).

Über die Wirkung des Chloramphenicol auf die Darmmotilität*.

Von
W. BUSSE.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. März 1952.)

Die vorliegende tierexperimentelle Untersuchung entstand aus der Fragestellung, ob neben der antibiotischen Wirkungsweise ein pharmakodynamischer Effekt für die Beeinflussung gewisser bakterieller Darmkrankungen durch Chloromycetin (Chloro.) in Erwägung zu ziehen sei. Für das ältere Antibioticum Streptomycin war diese Frage schon aufgegriffen und diskutiert worden. STRÖDER und SIMON hielten sie auf Grund ihrer experimentellen Befunde am Darmpräparat für möglich, während SPIESS und HOFFMANN zu andersartigen Ergebnissen kamen. Bei ihnen erwies sich Streptomycin am Meerschweinchen nur peristaltikhemmend wirksam, wenn es i. v. (55 mg/kg) appliziert wurde, während selbst sehr hohe Streptomycin-Konzentrationen (1 : 150) vom Darmlumen her unwirksam blieben. Sie führten dieses auf die sehr geringe Resorbierbarkeit des Stoffes zurück. Dagegen handelt es sich bei dem Chloro. um ein oral sehr gut resorbierbares Antibioticum. Somit schien eine parallele Untersuchung angezeigt, nachdem sich Chloro. in Versuchen am isolierten Darmpräparat schon wirksamer als Streptomycin erwiesen hatte.

A. Versuche am isolierten Dünndarmpräparat nach MAGNUS.

Die grundsätzliche Wirkungsweise und das Verhalten zu verschiedenen darmerregenden Stoffen konnte quantitativ am isolierten Organ geprüft werden.

Methodik.

Isolierte Dünndarmstücke von Meerschweinchen und Kaninchen wurden in der üblichen Anordnung nach MAGNUS untersucht. Badgefäß: 25 cm³. Die in luftdurchperlter Tyrodelösung bei 37° aufgehängten Darmstücke registrierten das tonische Verhalten ihrer Längsmuskulatur und die Automatie der Kontraktionen unter

* Ein Teil der Befunde wurde schon in einer vorläufigen Mitteilung (Klinische Wochenschrift 1952, S. 333/4) gemeinsam mit Dr. SPIESS, Univ.-Kinderklinik, Göttingen, veröffentlicht.

verschiedener Chloro.¹-Konzentration. Das zugesetzte Chloro. war mit verschiedenem großem Äthyl-Alkoholzusatz gelöst. Ein solcher 40%iger Zusatz erlaubte eine Chloro.-Lösung von 1 : 100. Die Lösung 1 : 500 enthielt maximal 10% Alkohol. Der Alkoholfehler in der Endkonzentration des Badgefäßes betrug nie mehr als 1%. Nach KUNO zeigen erst 4—5% Äthylalkohol eine lähmende Eigenwirkung am isolierten Kaninchendarm, während in den hier erreichten Alkoholkonzentrationen erregende Effekte zu erwarten gewesen wären, die allerdings unter Chloro. nicht in Erscheinung traten.

Nach Zusatz von Chloro. wurden Doryl, Nicotin und BaCl₂ als darmerregende Stoffe gegeben und ihre Aufhebung bzw. Wirkungsabschwächung im Sinne eines quantitativen antagonistischen Verhaltens gegenüber Chloro. beurteilt. Das 10 bis 20fache der einen soeben erkennbaren erregenden Effekt zeigenden Dosis wurde gewählt, wonach etwa gleich große Testausschläge erzielt wurden. Nach jeder Testierung wurde 5 min ausgewaschen und Erholung abgewartet. Die Untersuchungen wurden an insgesamt 10 Präparaten vorgenommen.

Ergebnisse.

Deutliche Eigenwirkungen des Chloro. auf den Längsmuskeltonus und die Pendelbewegungen zeigten sich am Kaninchendarm. Unter einer Chloro.-Konzentration von 1 : 12500 trat ein deutlicher Tonusabfall ein.

Tabelle I.

Wirksamkeit darmerregender Stoffe unter Chloromycetin am isolierten Darm.

Chloromycetin-Konzentration	Kaninchendünndarm			Meerschweinchendünndarm		
	Chl.-Eigenwirk. auf d. Darmtonus	Doryl 1 γ	BaCl ₂ 2 mg	BaCl ₂ 2 mg	Nicotin 0,4 mg	Doryl 1 γ
1 : 25000	∅ bis ((+))	++	++	++	++	++
1 : 12500	((+)) bis (+)	+	++	+	+	+
1 : 8000	(+) bis +	(+)	+	(+)	+	(+)
1 : 5000	+	((+))	(+)	((+))	(+)	((+))
1 : 2500	+ bis ++	∅	∅	∅	((+))	∅
1 : 1700	++	∅	∅	∅	∅	∅

Zeichenerklärung: ++ = sehr starke Wirkung, + = deutliche Wirkung, (+) = schwache Wirkung, ((+)) = sehr schwache Wirkung, ∅ = keine Wirkung.

Dieser stellte sich unter steigenden Konzentrationen entsprechend stärker dar. Dabei erwies sich die Automatie erst ab 1 : 8000 beeinträchtigt. Die Amplitude wurde kleiner und die Frequenz geringer. Bei 1 : 2500 war die Bewegung fast ganz erloschen. Schon nach zweimaligem Auswaschen trat innerhalb einiger Minuten völlige Erholung ein. Gegenüber der Doryl-(1 γ) und BaCl₂-(2 mg) Erregung erwies sich Chloro. ab 1 : 8000 abschwächend wirksam. Der Effekt beider Stoffe war unter Chloro. 1 : 2500 abgehoben. Zwischen Doryl und BaCl₂ zeigte sich kein deutlicher Unterschied in der Hemmung unter Chloro.

Entsprechend der Eigenart des Meerschweinchendünndarmes zeigte sich hier kaum eine Tonusbeeinflussung unter Chloro. und nur an Hand

¹ Zu allen Versuchen wurde das Chloromycetin-Präparat der Firma Parke-Davis & Co., Detroit, verwendet.

des Verhaltens gegenüber erregenden Stoffen konnte der Hemmeffekt des Chloro. ausgetestet werden. Neben Doryl und BaCl_2 wurde Nicotin unter verschiedenen Chloro.-Konzentrationen zugesetzt. Die Erregungseffekte der einzelnen Stoffe erwiesen sich auch hier annähernd gleich stark abgeschwächt, und unter gleichen Chloro.-Konzentrationen auch fast im gleichen Maße wie vorher am Kaninchendünndarm (siehe Tab. 1). Nicotin zeigte sich noch am wirksamsten unter Chloro., indem es unter 1 : 2500 noch eine sehr schwache Erregung hervorrief.

Somit lassen sich am isolierten Dünndarm quantitativ folgende Aussagen über hemmende Chloro.-Wirkungen machen: Ab 1 : 10000 beginnt ein deutlicher Abfall des Längsmuskeltonus und die Doryl-Nicotin- und Bariumerregung wird abgeschwächt. Unterhalb 1 : 8000 wird auch die Automatie beeinträchtigt und ab 1 : 5000 zeigt sich das Darmstück fast unansprechbar für Doryl, Barium und Nicotin in der 10 bis 20fachen Grenzdosierung der erregenden Stoffe.

Vergleicht man hiermit die entsprechenden Angaben für weitere bekannte Antibiotika, so handelt es sich bei dem Chloro. um das wirkungsvollste. Penicillin soll ab 1 : 4000 einen kleinen bis mäßigen Tonusabfall am isolierten Kaninchendarm erzeugen (MOLITOR und GRAESSLE), Streptomycin wird auch erst 1 : 2000 bis 1 : 4000 am isolierten Organ wirksam (MOLITOR u. GRAESSLE, HOFFMANN).

B. Versuche am Meerschweinschdünndarm in situ.

Bei den Prüfungen am MAGNUS-Präparat erhält man „Serosa-Wirkungen“ eines Stoffes. Während der therapeutischen Anwendung erfolgt dagegen zunächst lediglich eine Einwirkung auf die Mucosa des Darmes, und über die Resorption mit einem ansteigenden Blutspiegelwert kommt es zu einer Einwirkung auf alle Schichten der Darmwand. Es wurde weiterhin versucht, diese Bedingungen tierexperimentell zu erzeugen, indem an einer Darmschlinge in situ gearbeitet wurde.

Methodik.

Es wurde nach dem Prinzip einer von STRAUB u. TRIENDL angegebenen Methode die peristaltische Arbeitsleistung einer Meerschweinschdünndarmschlinge in situ an Hand ihrer Förderleistung registriert. Die Versuchsanlage erfuhr eine Modifikation dadurch, daß an Stelle des angegebenen DEWAR-Gefäßes mit Vorratsflüssigkeit für die Durchströmung MARIOTTESche Flaschen (200 cm³ Inhalt) gewählt wurden, die ohne weiteres ein Konstanthalten der Höhe des Flüssigkeitsdruckes erlaubten, der im DEWAR-Gefäß je nach dem verbrauchten Inhalt etwas abgesunken wäre. Dafür mußte eine Vorwärmeinrichtung für die Durchströmungsflüssigkeit eingeschaltet werden. Diese bestand aus einer Wärmeschlange, die durch eine mit einer Kohlenfadenlampe geheiztes Wassergefäß (38°) führte.

Eine weitere Modifikation erlaubte die Registrierung der Peristaltikwellen. Während der Darmtätigkeit im abführenden (aboralen) Schenkel auftretende Druckschwankungen, die sich auf den oralen Schenkel durch das nur in entgegengesetzter Richtung durchgängige Ventil nicht fortpflanzen konnten, wurden mittels einer empfindlichen MAREYSchen Kapsel auf einem Rußkymographion registriert.

Zugleich wurde die Förderung des Darmstückes, die sich in einem mit der Peristaltik parallelen Ansteigen des Schwimmers im U-Rohr darstellte, aufgezeichnet (siehe Abb. 1).

Bei der Auswertung der Versuche wurde die Steighöhe des Schwimmers unter einer Arbeitsperiode des Darmes von 10 bis 15 min ausgemessen und die Förderleistung des Darmes pro 1 min berechnet, die in Schwimmersteighöhe pro 1 min angegeben wurde. Dabei entsprachen 10 mm Schwimmersteighöhe einer aktuellen Förderleistung des Darmes von $1,89 \text{ cm}^3$ Durchströmungsflüssigkeit. Auf eine Umrechnung der Förderleistung von Schwimmersteighöhe in Kubikzentimeter

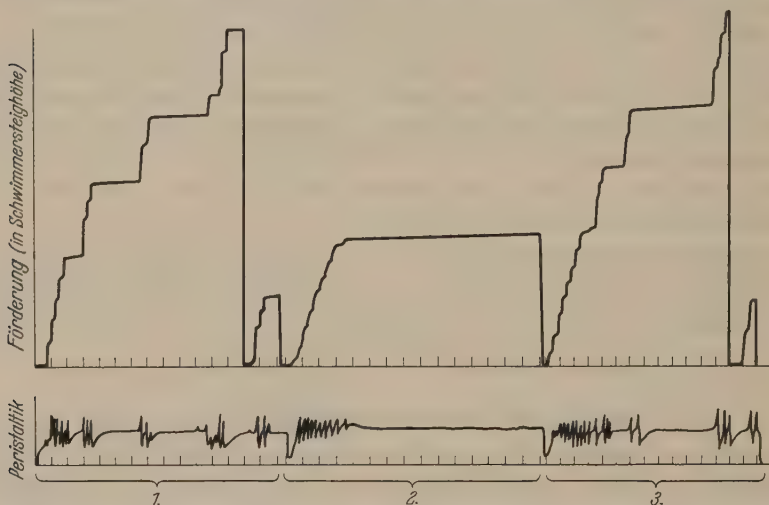


Abb. 1. Peristaltik und Förderung des Meerschweinchendünndarmes (Durchzeichnung einer Original-Rußkurve). Obere Kurve registriert die Förderung: 1 cm Schwimmersteighöhe entspricht einer Förderleistung des Darmes von $1,89 \text{ cm}^3$ Flüssigkeit. Untere Kurve registriert die peristaltischen Druckschwankungen. Zeitschreibung in 60 sec. 1 Vor Chloromycetin (unter RINGER-Durchströmung), 2 unter Chloromycetin 10^{-3} als enteraler Durchströmungsflüssigkeit, 3 20 min nach Rückschalten auf RINGER-Durchströmung.

wurde verzichtet. Weiterhin wurde die durchschnittliche Förderleistung einer Peristaltikwelle während einer Arbeitsperiode des Darmes berechnet. Da sich aus diesen letzten Zahlen jedoch keine charakteristischen Ergebnisse ablesen ließen, wurden nur die Zahlen der Förderleistung pro 1 min in Schwimmersteighöhe (Millimeter) angegeben.

Das unter einem Flüssigkeitsgefälle von 8 cm Höhe stehende Darmstück beginnt meist eine regelmäßige Peristaltiktätigkeit und fördert seinen Inhalt durch den Überlauf, der 3 mm höher steht als das Vorratsgefäß, in das U-Rohr. Durch schließen des Hahnes an den MARIOTTESchen Flaschen und Senken des Überlaufes entlastet man das Darmstück. Nach einer Arbeitsperiode von 10–15 min wurde eine Pause von mindestens 5 min eingeschaltet und so konnte das Präparat oft bis 10 Std ohne wesentliche Ermüdung benutzt werden.

Es wurden insgesamt 21 Meerschweinchen im Gewicht zwischen 500 und 800 g beiderlei Geschlechts benutzt. Die 24 Std nüchternen Tiere erhielten $1,1 \text{ g/kg}$ Urethan i. m. Nach 1 Std wurde unter genügender Ätherzugabe laparotomiert und ein etwa 5–7 cm langes ilioecölnahes Dünndarmstück eingebunden, die Schlinge spannungsfrei in den Bauchraum zurückverlagert und die Bauchdecken durch Klammern verschlossen. Nach einer weiteren Stunde begann der Versuch. Die

Körpertemperatur der Tiere wurde durch Bestrahlung auf 37° gehalten. Es kam vor, daß einige Tiere auch bei genauester Innehaltung aller Bedingungen keine Darmperistaltik zeigten. Oft handelte es sich dabei um ältere Meerschweinchen.

Versuchsergebnisse.

Bei der Ermittlung der *intravenös* wirksamen Chloro.-Dosis zeigte sich, daß es ab 20 mg/kg zu einer Herabsetzung der peristaltischen Förderleistung des Darmstückes kommt. Der Durchschnittswert der Förderung bis 90 min nach der Injektion lag hier mindestens 40% unter der durchschnittlichen anfänglichen Förderung. 90 min danach war eine Erholung eingetreten. Dagegen erwiesen sich 10 mg/kg i. v. als fast unwirksam. Diese Dosis wurde in einem Falle 6 mal innerhalb eines Zeitraumes von 175 min in Abständen von mindestens 30 min wiederholt und die Förderleistung zeigte keine typische Beeinflussung.

Die Berechnung der Blutkonzentration unter der *intravenös* wirksamen Chloro.-Gabe soll einer Vergleichung mit den am isolierten Darm wirksamen Werten dienen. Verteilt man 20 mg/kg auf die Blutmenge der Tiere (10% des Körpergewichtes), so liegt der annähernde Blutkonzentrationswert von 1 : 5000 in guter Übereinstimmung mit den Resultaten am isolierten Organ.

Dagegen ergibt sich eine abweichende Größenordnung für die Chloro.-Blutkonzentration, wenn man die Ergebnisse von Chloro.-Blutspiegelbestimmungen nach *intravenösen* Gaben bei Tieren zugrunde legt. SMITH u. Mitarb. geben an, daß beim Hund nach i. v. Gaben von 19 mg/kg innerhalb der ersten 15 min ein Chloro.-Blutspiegelwert von $17 \gamma/1 \text{ cm}^3$ gefunden würde und GRUHZIT u. Mitarb. fanden ebenfalls am Hund nach 40 mg/kg i. v. einen solchen von 30γ pro 1 cm^3 . Bei Zugrundelegung dieser Werte ergäbe sich für 20 mg/kg Chloro. i. v. innerhalb der ersten 15 min eine Blutkonzentration von 1 : 56000 bis 1 : 66000 und damit Werte, die erheblich unter denen am isolierten Dünndarm wirksamen lägen. Jedoch dürfte der sich mittels biologischer Bestimmungen ergebende erheblich geringere Blutspiegelwert wohl nur als ein Ausdruck der schnellen Bindung des Chloro. im Blut und im Gewebe angesehen werden können.

Der peroralen Resorbierbarkeit des Chloro. entsprach in den vorliegenden Untersuchungen seine *gleichartige Wirksamkeit nach Applikation des Stoffes in das Darmlumen*. Statt einer RINGER-Lösung wurden Chloro.-RINGER-Lösungen als Darmdurchströmungsflüssigkeit gegeben. Bei einer Einwirkzeit von mehr als 20 min erwiesen sich Chloro.-Lösungen bis 3×10^{-4} deutlich depressorisch auf die Dünndarmmotilität (siehe Abb. 2). Der Durchschnittsförderwert unter 3×10^{-4} Chloro. lag hier 32% unterhalb der Ausgangswerte und nach Rückschalten auf RINGER-Lösung trat sofortige Erholung auf. Chloro. 2×10^{-4} erwies sich nicht mehr als wirksam.

Da sich der Effekt bereits einstellte, wenn noch nicht so viel an Lösung das Darmstück passiert hatte, daß selbst bei vollständiger Resorption des Chloro. aus der Durchströmungsflüssigkeit ein genügend hoher Blutspiegel hätte entstehen können, kann es sich hier also nur um eine Wirkungsweise handeln, die entweder „mukös“, d. h. durch Berührung mit der Schleimhaut des Darmes, oder „permukös“, d. h. während des Durchtrittes durch die Darmwand, angesehen werden kann. Weitere Versuche beschäftigten sich mit dieser Frage.

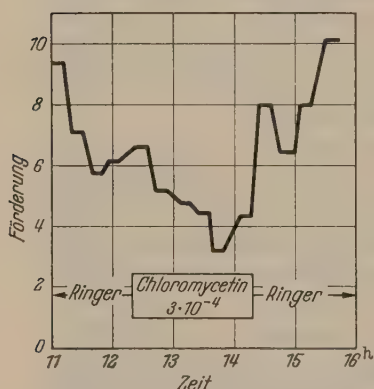


Abb. 2. Absinken der durchschnittlichen Förderung unter Chloromycetindurchströmung 3×10^{-4} .

Um eine „akute“ Wirkung von der Mucosa her zu erzielen, wurden stärkere Konzentrationen für 15 min in das entlastete, nicht arbeitende Darmstück gegeben. Die in mg/kg dosierten Chloro.-Mengen verteilten sich hierbei auf eine bekannte Flüssigkeitsmenge innerhalb des Darmstückes und der angrenzenden Zuführungsschläuche, daß Konzentrationen von 1 : 500 bis 1 : 650 entstanden. Sobald man das Darmstück arbeiten ließ, wurde diese Chloro.-Lösung durch die nachströmende RINGER-Lösung fortgespült.

Der peristaltikdepressorische Chloro.-Effekt zeigte sich zwar in jedem Falle sofort, steigerte sich aber noch während der darauffolgenden 10-min Belastung und war stets zwischen 30—40 min wieder abgeklungen (siehe Abb. 3 und 4). Hieraus kann geschlossen werden, daß es sich nicht um eine „akute Schleimhautwirkung“ gehandelt haben kann, da eine solche unter diesen Bedingungen sofort maximal aufgetreten wäre. Ein weiterer Versuch spricht ebenfalls für diese Deutung. Indem eine Darmschlinge über 2 Perioden mit einer Tanninlösung 3×10^{-4} gegerbt wurde, zeigte sich nach abgeklungener Tannineinwirkung selbst eine größere Chloro.-Menge als die vorher deutlich wirksame völlig wirkungslos (siehe Abb. 3). Dies kann dahingehend gedeutet werden, daß es infolge der Vorbehandlung nicht zu einer Berührung tieferer Schichten der Darmwand mit dem Chloro. kommen konnte und daher auch seine Wirkung ausblieb¹. Den Einwand, daß das Darmstück nach der Tanninbehandlung vielleicht überhaupt für jede Chloro.-Wirkung unansprechbar geworden sei, ent-

¹ Die Möglichkeit, daß das Chloro. durch Gerbsäure im Darminhalt oder in der Darmwand ausgefällt und dadurch in der Resorptionsfähigkeit gehemmt würde, konnte in Kontrollversuchen in vitro ausgeschlossen werden. Chloro. wurde 1 : 500 mit 10% Alkohol gelöst und zu gleichen Teilen mit Gerbsäurelösungen 1 : 1000, 1 : 300 und 1 : 100 gemischt. Es erfolgte keine Trübung oder Ausflockung.

kräftet ein Versuch, wo nach einer Tanninvorbehandlung über 3 Perioden dieselbe vorher wirksame Chloro.-Dosis in eine andere Darmschlinge durch eine eingestochene Kanüle injiziert wurde (siehe Abb. 4). Hierbei konnte nur über Resorption und den Blutweg ein Chloro.-Einfluß auf das arbeitende Darmstück erfolgen, das erst über 90 min wieder einen normalen Förderungswert zeigte. Die Depression während der ersten 30 min dürfte wahrscheinlich durch die Manipulation im Bauchraum zur Injektion in eine andere Darmschlinge zustande gekommen sein, was sich

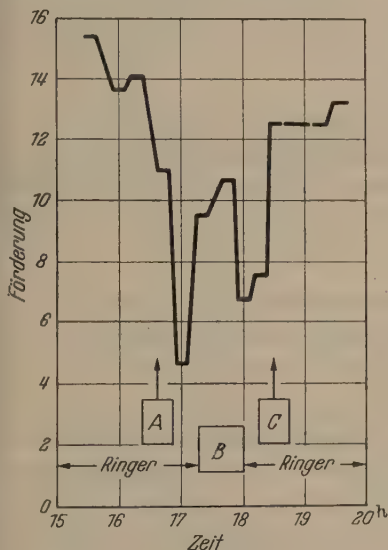


Abb. 3.

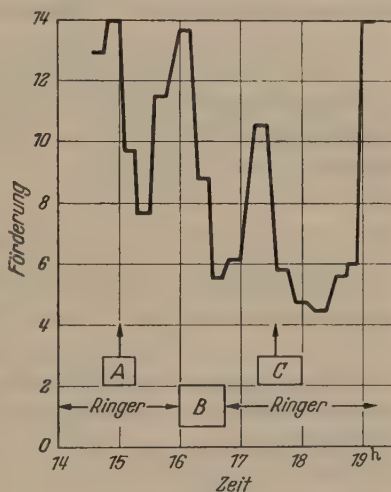


Abb. 4.

Abb. 3. Chloromycetin am tanninvorbehandelten Darm. A 30 mg/kg Chloromycetin. 15 min Einwirkung auf die Mucosa des entlasteten Darmes. B 30 min Ac. tannic. 3×10^{-4} als Durchströmungsflüssigkeit. C 40 mg/kg Chloromycetin. 15 min Einwirkung auf die Mucosa des entlasteten Darmes.

Abb. 4. Chloromycetinwirkung auf den tanninvorbehandelten Darm über Resorption aus einer Nachbarschlinge. A 30 mg/kg Chloromycetin. 15 min Einwirkung auf die Mucosa des entlasteten Darmes. B 40 min Ac. tannic. 3×10^{-4} als Durchströmungsflüssigkeit. C 30 mg/kg Chloromycetin in eine benachbarte Dünndarmschlinge injiziert.

auch mit den Erfahrungen aus anderen Versuchen deckt, wo Nachoperationen vorgenommen werden mußten.

Somit deuten die Befunde, daß sich am Chloro.-durchströmten Darm schon Wirkungen zeigen, wenn noch kein wirksamer Blutspiegel vorhanden sein kann, und daß eine Gerbung der Schleimhaut zum Unwirksamwerden starker Chloro.-Konzentrationen führte, auf eine „per-mukös-resorptive Wirksamkeit“ dieses Stoffes.

Das Absinken der geförderten Flüssigkeitsmenge durch die eingebundene Dünndarmschlinge unter Chloro.-Einwirkung erfolgte vor allem durch eine Abnahme der Zahl der peristaltischen Wellen (siehe Abb. 1). Es scheint demnach eine Abstumpfung gegenüber der reflek-

torischen Auslösung des Peristaltikreflexes vorzuliegen. Der in den Versuchen angewendete Flüssigkeitsgefälledruck von 8 cm führte stets zu einer regelmäßigen Peristaltik, wenn eine solche überhaupt auszulösen war. Unter Chloro. war oft die einzelne peristaltische Welle frequenter, jedoch vergrößerte sich ihr zeitlicher Abstand zueinander. Auf Grund der meist frequenteren Peristaltikwelle war deren Fördermenge oft vergrößert. Gelegentlich kam es aber auch zu einem Absinken der Förderung pro Einzelperistaltik. Unter der ersten Berührung des Darmstückes mit Chloro. wurde ganz vereinzelt vor Einsetzen der Peristaltikdämpfung eine kurz vorübergehende Erregung gesehen.

C. Versuche mit synthetischem Chloramphenicol-Racemat¹.

Es wurde in den gleichen Versuchsanordnungen ein synthetisches Racemat des Chloramphenicol auf pharmakodynamische Unterschiede gegenüber dem biologischen D-(-)-threo-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-1,3-propanediol geprüft.

1. Versuche am isolierten Dünndarmpräparat nach MAGNUS.

Die Ergebnisse von 6 Kaninchen- und 6 Meerschweinchen-Dünndarmpräparaten sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 2.
Wirksamkeit darmerregender Stoffe unter Choramph.-Racem. am isolierten Darm.

Chloramphenicol-Racemat-Konzentration	Kaninchendünndarm				Meerschweinchendünnd.		
	Eigenwirkung auf Darmtonus	Doryl 1 γ	Nicotin 0,2 mg	BaCl ₂ 2 mg	Doryl 1 γ	Nicotin 0,2 mg	BaCl ₂ 2 mg
1 : 50000	∅	++	++	++	++	++	++
1 : 25000	∅ bis ((+))	+	+	+	+	+	+
1 : 15000	((+)) bis (+)	+	+	+			
1 : 10000	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1 : 8000	(+) bis +	((+))	((+))	((+))	((+))	((+))	((+))
1 : 5000	+	∅	∅ bis ((+))	∅	∅	∅	∅
1 : 2500	++	∅	∅	∅	∅	∅	∅

Zeichenerklärung: (siehe Tab. 1).

Es läßt sich hieraus eine um ein Geringes stärkere Wirksamkeit des Racemats gegenüber dem Chloro. erkennen (vgl. Tab. 1). Unter Chloro.-Racemat 1 : 5000 sind bereits alle Testsubstanzen (außer Nicotin am Kaninchendünndarm) in ihrer Wirksamkeit aufgehoben, während sie unter Chloro. noch schwach positiv waren. Unter 1 : 25000 Chloro.-Racemat erleiden sie im Gegensatz zum Chloro. auch schon geringe Abschwächungen. Jedoch sind die Wirkungsunterschiede nicht sehr demonstrativ.

¹ Das synth. Chloramphenicol-Racemat wurde uns zu diesen Versuchen in dankenswerter Weise von der Penicillingesellschaft Göttingen hergestellt.

2. Versuche am Meerschweinchendünndarm *in situ*.

Die in der gleichen Weise vorgenommenen Versuche zeigen eindeutig, daß das racemische Chloramphenicol am Meerschweinchendünndarm *in situ* erheblich stärker wirksam ist. Während Chloro. in der Dosis 10 mg/kg i. v. keinen nennenswerten Effekt gezeigt hatte, ließ sich ein

solcher mit der gleichen Dosis des Racemats erzielen. In einem Versuche senkten 10 mg/kg die Förderung um 75%. Nach 60 min war fast völlige Erholung eingetreten, und 5 mg/kg i. v. vermochten die Förderung um 39% herabzusetzen, die sich nach einer Erholungszeit von 75 min über den Ausgangswert er-

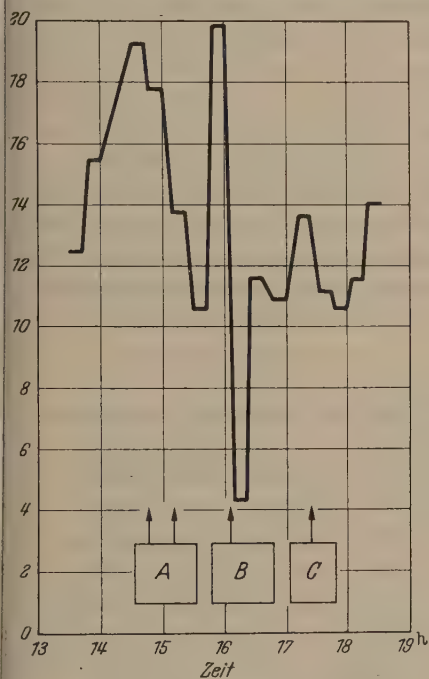


Abb. 5.

Abb. 5. Vergleich zwischen Chloromycetin und racemischem Chloramphenicol bei intravenöser Injektion. A 2×10 mg/kg Chloromycetin i. v. B 10 mg/kg Chloramph.-Rac. i. v. C 10 mg/kg Chloromycetin i. v.

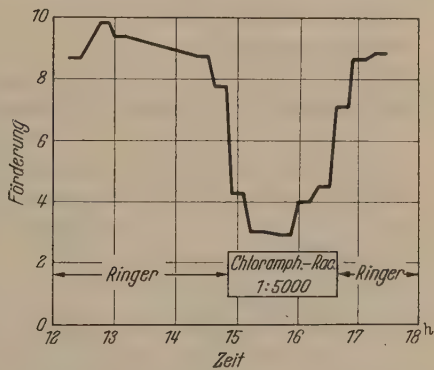


Abb. 6.

Abb. 6. Förderung unter Chloramph.-Rac. 2×10^{-4} als enteraler Durchströmungsflüssigkeit.

holte. Sehr deutlich zeigte ein Versuch, bei dem am gleichen Tier beide Stoffe im Wechsel gegeben wurden, die stärkere Wirksamkeit der Racematform (siehe Abb. 5).

Ebensolche Wirkungsunterschiede zeigten sich bei der Applikation des Stoffes in das Darmlumen. Hier war die Konzentration von 1 : 5000 noch sehr deutlich peristaltikherabsetzend (siehe Abb. 6), während 1 : 8000 keinen Effekt mehr zeigte.

Einige Male traten hier nach intravenöser Applikation kurzdauernde Atemstillstände auf, die sich unter künstlicher Beatmung bald als reversibel erwiesen. Ebenso wie die mit Chloro. behandelten Tiere überlebten die Meerschweinchen unter rac. Chloramphenicol den Versuchsbeginn um mindestens 8 Std.

D. Versuche am durchströmten Kaninchenohr-Präparat.

Die am Dünndarm gesehenen Wirkungen des Chloro. legten die Vermutung nahe, es könne sich bei dem Verhalten um muskuläre Wirkungen handeln. Hierfür sprechen vor allem die Befunde am isolierten Organ, wo sowohl Doryl, Nicotin wie auch BaCl_2 annähernd gleichmäßig stark abgeschwächt wurden. Auch die Hemmung des Peristaltikreflexes am Darm in situ könnte auf einer muskulären Beeinflussung der tonischen Voraussetzungen für seine Auslösung beruhen.

Ich bediente mich zur Klärung der muskulären Angriffsfrage noch des ganglienfreien Kaninchenohr-Präparates nach KRAWKOW-PISSEMSKI. Es wurde die Ohrarterie unter konstantem Druckgefälle mit verschiedenen Chloro.-RINGER-Lösungen über längere Zeiträume durchströmt und die Ansprechbarkeit des Präparates auf Histamin- und Adrenalin-Injektionen an Hand der Änderung der Tropfgeschwindigkeit beobachtet. Die Ergebnisse von 3 Präparaten unter den Chloro.-Durchströmungen in Konzentrationen von 10^{-3} , 10^{-4} und 10^{-5} sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 3.

Abschwächung von Adrenalin und Histamin unter Chloromycetin am Kaninchenohr-Präparat.

Adrenalinempfindlichkeit	Histaminempfindlichkeit	Histaminempfindlichkeit
a) unter RINGER		
cm ³	cm ³	cm ³
0,05 10^{-7} : 32%; 47%	0,05 10^{-6} : 40%; 52%	0,05 10^{-6} : 21%; 38%
0,1 10^{-7} : 73%; 93%	0,1 10^{-6} : 60%; 90%	0,1 10^{-6} : 50%; 58%
0,2 10^{-7} : 120%	0,2 10^{-6} : 109%	0,2 10^{-6} : 85%; 100%
b) unter Chloromycetin		
10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
bis 25 min: $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{4}$	bis 25 min: $\frac{1}{1}$ bis $\frac{1}{2}$	bis 25 min: 2 ×
bis 40 min: $\frac{1}{2}$	bis 155 min: $\frac{1}{1}$ bis $\frac{1}{2}$	bis 155 min: > 2 ×
bis 120 min: $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{10}$		
c) unter RINGER		
bleibt > $\frac{1}{4}$	steigt > $\frac{1}{1}$	steigt 4 ×

In der 1. Spalte sind unter RINGER zunächst die Grenzdosen für die Gefäßverengung (gemessen in %-Hemmung der Ausflußgeschwindigkeit) angegeben. Im weiteren Versuchsverlauf wurde die Änderung der Empfindlichkeit gekennzeichnet nach der für die gleiche Gefäßverengung erforderlichen Grenzdosis. „ $\frac{1}{10}$ “ bedeutet also, daß erst die 10fache Dosis Adrenalin wirksam war. Unter Histamin zeigten die Präparate noch eine langsam zunehmende Empfindlichkeit.

Die Ergebnisse zeigen qualitativ und quantitativ annähernde Übereinstimmung mit den Ergebnissen am isolierten Dünndarmpräparat. Eine Durchströmung des Präparates mit Chloro. 10^{-3} über 120 min setzte seine Adrenalinempfindlichkeit auf $\frac{1}{10}$ herab, während Chloro. 10^{-4} die

Histaminempfindlichkeit nur bis auf $\frac{1}{2}$ senkte. Die Durchströmung mit 10^{-5} war nicht mehr in der gleichen Weise wirksam. Die Durchströmung mit der 10^{-3} -Lösung scheint überdies eine irreversible Schädigung des Präparates verursacht zu haben, da nach Rückschalten auf RINGER-Durchströmung die alte Adrenalinempfindlichkeit nicht zurückkehrte. Die Abschwächung unter Chloro. 10^{-4} erwies sich dagegen als auswaschbar. Somit deuten diese Befunde auch auf einen glattemuskulären Angriffspunkt des Chloromycetins.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die erzielten Ergebnisse lassen auf eine Beeinflussung der glatten Muskulatur im Sinne einer Hemmung schließen. Diese zeigte sich sowohl am Dünndarm *in vitro* wie *in vivo*.

Es sollen nochmals die quantitativen Wirkungsbedingungen erwähnt werden, um sie mit den am Menschen unter der Chloromycetintherapie erzielbaren in Vergleich zu setzen:

1. am MAGNUS-Darm:

Soeben beginnende Eigenwirkung des Chloro. auf den Tonus der Längsmuskulatur bei 1 : 25000. Starke Wirkung mit Abschwächung darmerregender Substanzen: bei 1 : 5000.

2. am Darm *in vivo*:

Deutliche Hemmung der Peristaltik unter einer Chloro.-Blutkonzentration von etwa 1 : 5000 (= 20 mg/kg i. v.).

Dieselbe Wirkung unter einer Chloro.-Konzentration im Darmlumen von etwa 1 : 3000.

Diesen Größenordnungen am Versuchstier soll zur anhaltweisen Berechnung der unter der Chloro.-therapie am Menschen möglichen Blutkonzentration die Angabe (Parke, Davis & Co.) gegenübergestellt werden, daß der Blutspiegel über $15 \gamma/\text{cm}^3$ gehalten werden müsse, um einen wirkungsvollen Chloro.-Spiegel im Liquor zu erhalten. Das entspräche einer Blutkonzentration oberhalb von 1 : 67000. Wie schon auf S. 335 festgestellt, entsprechen aber die durch mikrobiologische Nachweise erhaltenen Werte nicht denen, die sich mittels des Verteilungsfaktors nach intrav. Gaben berechnen lassen. So ergibt der mikrobiologische Wert nach 19 mg/kg i. v. $17 \gamma/\text{cm}^3$ (= 1 : 59000) (SMITH u. Mitarb.), während die Verteilungsberechnung auf das Blut mit 10% des Körpergewichtes, die auch den übrigen Konzentrationsberechnungen in dieser Arbeit zugrunde liegt, den Wert von 1 : 5300 ergibt. Somit müßte man, um einen mikrobiologisch nachweisbaren Blutspiegel von über $16 \gamma/\text{cm}^3$ zu erhalten, mehr als 18 mg/kg i. v. injizieren. Mit 20 mg/kg i. v. wurden am Meerschweinchen peristaltikdepressorische Wirkungen erzielt.

Bevor jedoch in der Therapie ein wirksamer Blutspiegel vorhanden ist, wäre nach den tierexperimentellen Ergebnissen mit einer lokalen

Einwirkung von der Darmmucosa zu rechnen. Als Anhalt für mögliche Darmkonzentrationen des Chloro. soll nach peroralen Gaben seine Verteilung auf die gesamte Speisemenge angenommen werden. Ein 6 kg schwerer Säugling würde demnach bei einer normalen Trinkmenge und einer Chloro.-Dosierung von 40 bis 50 mg/kg/ die eine Konzentration im Magen von 1 : 3000 bis 1 : 5000 erreichen. Diese Konzentration würde sich bis in die tieferen Darmabschnitte durch Resorption und weitere Verdünnung durch Verdauungssekrete ständig verkleinern.

Aber auch unterschwellige Werte im Darmlumen und im Blut können durch Addition wirksam werden. Dies zeigte sich in einem Versuch, bei dem eine unterschwellige Chloro.-Konzentration als Durchströmungsflüssigkeit gegeben wurde, nachdem die intrav. Gabe von 20 mg/kg in ihrer Wirkung schon völlig abgeklungen war und über 1 Std zurücklag. Dabei kam es während einer Durchströmungsdauer von nur 15 min sofort zu einer maximalen Wirkung, die sich nach Umschalten auf RINGER als sofort auswaschbar erwies.

Somit könnte bei einer Übertragung dieser tierexperimentellen Ergebnisse auf die Bedingungen unter der Chloro.-Therapie beim Menschen eine ähnliche Beeinflussung der Darmmotilität möglich sein. Hierfür finden sich unter den mitgeteilten klinischen „Nebenwirkungen“ bisher allerdings wenig Anhalte.

Es handelt sich dabei vorwiegend um Erscheinungen am Kreislauf, wo v. a. Kollaps und Hypotonie beobachtet wurde (BARTELS; BOLT u. WULLEN; v. GERZANITS; RECKNAGEL u. SCHÖPF). v. GERZANITS berichtet, daß er u. a. „intensive Darmbewegungen“ gesehen habe. WILKENING u. LITZNER beobachteten keine Magen-Darmstörungen. SMADEL gibt sogar Durchfall als Nebenwirkung neben Erbrechen und Übelkeit an. Auch MOLLARET berichtet über Verdauungsstörungen. Erbrechen, das auch des öfteren beobachtet wurde (RECKNAGEL u. SCHÖPF; EL RAMLI; SMADEL), könnte allerdings auch der Ausdruck einer zentraltoxischen Wirkung sein. Es bedarf also noch weiterer klinischer Beobachtungen, um Aussagen über die Beeinflussung der Darmmotilität durch Chloro. beim Menschen machen zu können.

Da das synthetische Racemat des Chloramphenicols pharmakodynamisch in der gleichen Weise schon in geringeren Konzentrationen wirksam wird, scheinen spezifische antibiotische Aktivität und glattnuskuläre Wirksamkeit auf zwei verschiedenen Mechanismen zu beruhen. Die pharmakologisch stärkere Wirksamkeit der l-Form ist dabei eine mit den Alkaloiden gemeinsame Eigenschaft. Gerade die optische d-(-)-threo-Konfiguration der Seitenkette sowie die Nitrogruppe in para-Stellung am Phenylring wird dagegen für die antibiotische Wirksamkeit verantwortlich gemacht, und es ist von den optischen Isomeren bekannt, daß diese bei ihnen entfällt (PRATT u. DUFRENOY). Die unterschiedliche pharmakodynamische Aktivität in Abhängigkeit von der optischen Konfiguration läßt andererseits den Schluß zu, daß die gleichen Glieder am

Molekül je nach Stellung sowohl für die eine wie für die andere Wirkung maßgeblich sein müßten, und daß der antibiotische Mechanismus, der wahrscheinlich über eine Hemmung der Esterasen geht (SMITH, WORREL u. SWANSON), ein von dem anderen verschiedener ist.

Zusammenfassung.

1. Am isolierten Dünndarmpräparat nach MAGNUS wurde Chloromycetin im Sinne einer Hemmung wirksam gefunden. Ab 1 : 25000 zeigte es am Kaninchendünndarm mit steigender Konzentration Eigenwirkungen durch Senkung des Längsmuskeltonus. Ab 1 : 5000 war die Wirkung darmerregender Stoffe (Doryl, Nicotin, BaCl_2) aufgehoben.

2. Am Meerschweinchendünndarm i. vivo nach der Methode von STRAUB und TRIENDL erwies sich Chloro. peristaltikhemmend, wenn es mit 20 mg/kg i. v. appliziert wurde oder in einer Konzentration von mindestens 1 : 3000 vom Darmlumen aus einwirkte. Die letzte Wirkung ließ sich aufheben, wenn die Mucosa des Darmes mit einer Tanninlösung 1 : 3000 vorbehandelt worden war.

3. Ein synthetisches, racemisches Chloramphenicol zeigte die gleichen Wirkungen. Jedoch erwies es sich am isolierten Darm etwas stärker wirksam und am Darm in vivo waren bereits 10 mg/kg i. v. bzw. 1 : 5000 vom Darmlumen aus peristaltikhemmend.

4. Am ganglienfreien Kaninchenohrpräparat nach KRAWKOW-PISSEMSKI waren unter einer Chloro.-RINGER-Durchströmung mit 10^{-3} und 10^{-4} Histamin und Adrenalin abgeschwächt wirksam.

5. Es werden unter der Chloro.-Therapie beim Menschen die im Tierexperiment wirksam gefundenen Konzentrationen erreicht, so daß hier-nach eine Beeinflussung der Darmmotilität im gleichen Sinne möglich wäre.

Literatur.

BARTELS: Nord. Med. **43**, 655 (1950). — BOLT u. WULLEN: Ärztl. Forsch. **1**, 671 (1950). — BUSSE u. SPIESS: Klin. Wschr. **30**, 333 (1952). — EL RAMLI: Lancet **258**, 6605, 618 (1950/I). — v. GERZANITS: Dtsch. med. Wschr. **77**, 45 (1952). — GRUHZIT u. Mitarb.: J. Clin. Invest. **28**, 943 (1948). — HOFFMANN: Inaugural-Dissert. Göttingen 1950. — KRAWKOW-PISSEMSKI: Pflügers Arch. **156**, 426 (1924). — KUNO: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **77**, 206 (1914). — MOLITOR u. GRAESSLE: J. of Pharmacol. **98**, (II) 1 (1950). — MOLLARET: Wien. klin. Wschr. **62**, 381 (1950). — MAGNUS: Pflügers Arch. **102**, 123 (1904). — PARKE, DAVIS Co.: Prospekt „Chloromycetin“. — PRATT u. DUFRENOY: Tex. Rep. Biol. a. Med. **9**, 1 (1951). — RECKNAGEL u. SCHÖPF: Dtsch. med. Wschr. **76**, 1301 (1951). — SMADEL: J. Amer. Med. Assoc. **142**, 315 (1950). — SMITH u. Mitarb.: J. Bacter. **55**, 425 (1948). — SMITH, WORREL u. SWANSON: J. Bacter. **58**, 803 (1949). — SPIESS u. HOFFMANN: Msch. Kinderheilk. **100**, 17 (1952). — STRAUB u. TRIENDL: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **175**, 518 (1934). — STRÖDER u. SIMON: Arch. Kinderheilk. **137**, 236 (1949). — Arch. internat. Pharmacodynamie **2**, 82 (1950). — WILKENING u. LITZNER: Dtsch. med. Wschr. **76**, 675 (1951).

Dr. W. BUSSE, Göttingen, Pharmak. Institut, Geiststr. 9.

Aus dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Ferdinand-Blum-Institut Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. R. PRIGGE).

Über die Beeinflussung der Thyroxinwirkung durch Ergotamin, Dihydroergotamin und Hydergin beim Meerschweinchen.

Von

G. KRONEBERG, F. HÜTER und E. PÖTZSCH.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. März 1952.)

Die Hemmung der Thyroxinwirkung durch *Ergotamin*¹ gilt neben den klinischen Symptomen der Hyperthyreose und einer Anzahl experimenteller Befunde, die auf eine gesteigerte Tätigkeit und Ansprechbarkeit sympathischer Funktionen hinweisen², als Stütze für die Auffassung, daß ein Teil der Schilddrüsenhormonwirkungen in enger Beziehung zum sympathischen Nervensystem steht. Obwohl dies heute kaum noch angezweifelt wird, läßt sich nur schwer übersehen, wie weit eine Mitbeteiligung des sympathischen Nervensystems im einzelnen bei den verschiedenartigen biologischen Wirkungen des Thyroxins anzunehmen ist.

Diese Frage gewinnt an Bedeutung, wenn bestimmte, mit einer erhöhten Sympathicuserregung einhergehende Notreaktionen des Organismus unter der Wirkung des Schilddrüsenhormons einen wesentlich anderen Verlauf nehmen als normalerweise. So zeigte sich z. B. in kürzlich von uns mitgeteilten Untersuchungen³, daß der bei Vergiftung mit einem *Bakterienendotoxin* auftretende *Spannungskollaps*, der besonders im Hinblick auf die vegetativ-nervöse Regulation des Kreislaufes Zeichen eines gesteigerten sympathischen Erregungszustandes trägt, an thyroxinbehandelten Tieren erheblich abgekürzt ist und sehr viel schneller als normalerweise in das gefäßparalytische Endstadium der Vergiftung übergeht.

In den folgenden Untersuchungen haben wir versucht, einer Klärung der Frage nach einer Mitwirkung des sympathischen Nervensystems bei zwei typischen Thyroxinwirkungen näherzukommen, indem wir den nach Thyroxin auftretenden *Gewichtsverlust von Meerschweinchen* und die *Steigerung der Diurese* auf ihre Beeinflußbarkeit durch *Ergotamin*, *Dihydroergotamin* und *Hydergin* (CCK) geprüft haben.

Methodik.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 170 Meerschweinchen durchgeführt.

Gewichtsversuche: Die Versuchsanordnung entsprach zum Teil der KREITMAIRSchen⁴ Methode zur Wertbestimmung von Schilddrüsenwirkstoffen. Zu jedem Versuch wurden 4 Gruppen zu je 5 männlichen Meerschweinchen, Gewicht um 300 g, in einer Vorperiode von 10—14 Tagen auf eine Futtermenge eingestellt, bei der das Körpergewicht nur geringgradig anstieg und die Gewichtsschwankungen der

einzelnen Gruppen etwa übereinstimmten. Nach der Vorperiode erhielten im Hauptversuch *subcutan* injiziert: *Tiergruppe 1* (Kontrollen): 2 mal tägl. aq. dest.; *Tiergruppe 2*: 1 mal tägl. 1 mg/kg Thyroxin (vormittags) und 1 mal tägl. aq. dest. (nachmittags); *Tiergruppe 3*: 2 mal tägl. 0,5 mg/kg des Sympathicolyticums; *Tiergruppe 4*: 1 mal tägl. 1 mg/kg Thyroxin und 2 mal tägl. 0,5 mg/kg des Sympathicolyticums. Das injizierte Flüssigkeitsvolumen stimmte bei allen Tieren überein. Zeit der Injektion etwa 9 und 17 Uhr. Wägen der Tiere frühmorgens vor dem Füttern. Am 7. oder 8. Tag nach der ersten Injektion wurde der Hauptversuch beendet.

Bei der rechnerischen Auswertung der Ergebnisse wurde zunächst für jedes Tier aus den Gewichten der letzten drei Tage der Vorperiode der Mittelwert genommen. Die im Hauptversuch aufgetretenen täglichen Gewichtsveränderungen wurden auf diesen Mittelwert bezogen und als „relatives Körpergewicht“ in % des Bezugswertes ausgedrückt. Aus den Einzelwerten wurden dann für jede Tiergruppe die entsprechenden Mittelwerte errechnet.

Diureseversuche: Zu jedem Versuch wurden 5 möglichst gleichgewichtige männliche Meerschweinchen zwischen 300 und 350 g genommen, die mehrere Tage bei Heu, Hafer und Futterrüben gehalten wurden. 2 Tage vor dem Diureseversuch bekamen *Tier 1*: 2 mal tägl. aq. dest. *subcutan* (Kontrolle); *Tier 2*: 1 mal tägl. 2 mg/kg Thyroxin (vormittags) und 1 mal tägl. aq. dest. *subcutan* (nachmittags); *Tier 3*: 2 mal tägl. 1 mg/kg des Sympathicolyticums *subcutan*; *Tier 4*: 1 mal tägl. 2 mg/kg Thyroxin und 2 mal tägl. 1 mg/kg des Sympathicolyticums *subcutan*; *Tier 5*: 1 mal tägl. 2 mg/kg Thyroxin und 1 mal tägl. aq. dest. Am Morgen des Versuchstages kurz vor der Flüssigkeitsbelastung erhielten die Tiere die letzten Injektionen, *Tier 5* zusätzlich 1 mg/kg des Sympathicolyticums. Gegenüber der von HOLTZ⁵,⁶ sowie von KRONEBERG und OCKLITZ⁷ benutzten Methodik wurde für die Flüssigkeitsbelastung nicht aq. dest., sondern 0,9% ige NaCl-Lösung genommen, da die diuresesteigernde Wirkung des Thyroxins dann am deutlichsten hervortrat. Unmittelbar vor dem Versuch wurde den Tieren die Blase ausgedrückt und 5 cm³ NaCl-Lösung pro 100 g Körpergewicht mit der Schlundsonde verabfolgt. Die Wasserausscheidung wurde zum Teil nach 4 und 8 Std, zum Teil stündlich gemessen und in % der verabfolgten Flüssigkeitsmenge ausgedrückt. Die Kochsalzbestimmung im Harn wurde wie in unseren früheren Versuchen⁷ nach der VOLHARDSchen argentometrischen Methode in den 4- und 8-Stundenportionen vorgenommen.

Präparate: Thyroxin „Roche“. — Ergotamintartrat („Gynergen“), DHE 45 und Hydergin (CCK), Sandoz*.

1. Gewichtsversuche.

a) *Thyroxin-Ergotamin*: Wie aus dem in Tab. 1 wiedergegebenen Versuch hervorgeht, kommt es bei täglicher Injektion von 1 mg/kg Thyroxin zu dem bekannten schnellen Gewichtsabfall, so daß nach 7 Tagen das Körpergewicht der Thyroxintiere über 25% niedriger ist als bei den Kontrolltieren. Diejenigen Tiere, welche neben Thyroxin gleichzeitig *Ergotamin* bekommen haben, zeigen einen geringeren Gewichtsverlust. Der Unterschied ist jedoch, wie die in Tab. 1 zusammengefaßten Ergebnisse der statistischen Auswertung demonstrieren, nur bis zum 4. Versuchstag signifikant ($P < 0,05$) während an den darauffolgenden Tagen die Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Unterschiede nur zufallsbedingt

* Für die freundliche Überlassung der Präparate danken wir den Werken Hoffmann-La Roche, Grenzach, sowie der Sandoz A.G., Nürnberg.

sind, größer als 5% ist ($P > 0,05$). Dies schließt nicht aus, daß trotzdem eine Hemmwirkung vorliegt, die aber infolge der größeren Streuung der Einzelwerte nicht deutlich genug in Erscheinung tritt.

b) *Thyroxin-Dihydroergotamin*: Ähnlich wie mit Ergotamin bekommt man auch mit *Dihydroergotamin* eine Hemmung der Thyroxinwirkung (Tab. 1). Der Hemmeffekt tritt nach einer Latenz von etwa 2—3 Tagen bis zum 6. Versuchstag signifikant hervor.

Tabelle 1. *Hemmwirkung von Ergotamin, Dihydroergotamin und Hydergin auf den Gewichtsverlust nach Thyroxin*. Ergebnisse der Signifikanzberechnung (t, P). Thyroxin: tägl. 1 mg/kg; Ergotamin, DHE und Hydergin: 2 mal tägl. 0,5 mg/kg subcut. Gewichtsveränderungen in % des Ausgangsgewichtes. Tage nach Versuchsbeginn.

Mittelwerte von je 5 Tieren. Zahlen in Klammern = mittlerer Fehler.

Thyroxin — Ergotamin

Tage	Thyroxin	Thyroxin + Ergotamin	t	P	Kontrollgruppen	
					Ergotamin	aq. dest.
1	— 2,7 ($\pm 0,64$)	+ 0,8 ($\pm 0,92$)	3,11	$0,01 < P < 0,02$	— 0,3	+ 2,2
2	— 8,3 ($\pm 0,95$)	— 5,6 ($\pm 0,48$)	2,52	$0,02 < P < 0,05$	— 2,6	+ 3,2
3	— 13,6 ($\pm 1,83$)	— 6,6 ($\pm 0,53$)	3,66	$0,001 < P < 0,01$	+ 0,3	+ 4,5
4	— 17,7 ($\pm 2,69$)	— 10,1 ($\pm 0,65$)	2,71	$0,02 < P < 0,05$	— 1,0	+ 1,0
5	— 21,6 ($\pm 3,23$)	— 16,9 ($\pm 0,94$)	1,39	$0,2 < P < 0,3$	— 1,6	— 1,0
6	— 24,6 ($\pm 2,55$)	— 18,9 ($\pm 1,65$)	1,87	$0,05 < P < 0,1$	— 0,3	+ 0,6
7	— 27,0 ($\pm 2,17$)	— 20,6 ($\pm 2,02$)	2,16	$0,05 < P < 0,1$	— 0,5	+ 0,8

Thyroxin—Dihydroergotamin (DHE)

Tage	Thyroxin	Thyroxin + DHE	t	P	Dihydroergotamin	
					Dihydroergotamin	aq. dest.
1	— 1,5 ($\pm 0,54$)	— 0,9 ($\pm 1,09$)	0,49	$0,6 < P < 0,7$	+ 3,1	+ 3,7
2	— 3,9 ($\pm 0,7$)	— 2,5 ($\pm 1,12$)	1,06	$0,3 < P < 0,4$	+ 4,6	+ 3,8
3	— 7,6 ($\pm 0,72$)	— 3,4 ($\pm 0,84$)	3,75	$0,001 < P < 0,01$	+ 3,7	+ 6,5
4	— 14,1 ($\pm 0,874$)	— 8,1 ($\pm 1,33$)	3,77	$0,001 < P < 0,01$	+ 2,2	+ 3,3
5	— 15,5 ($\pm 0,96$)	— 8,5 ($\pm 1,11$)	4,76	$0,001 < P < 0,01$	+ 3,5	+ 4,4
6	— 17,5 ($\pm 1,83$)	— 10,4 ($\pm 1,09$)	3,35	$0,01 < P < 0,02$	+ 4,7	+ 4,5
7	— 17,9 ($\pm 1,25$)	— 12,3 ($\pm 1,25$)	3,59	$0,001 < P < 0,01$	+ 3,5	+ 4,9
8	— 22,3 ($\pm 0,96$)	— 20,2 ($\pm 1,82$)	0,94	$0,3 < P < 0,4$	+ 2,7	+ 6,8

Thyroxin — Hydergin

Tage	Thyroxin	Thyroxin + Hydergin	t	P	Hydergin	
					Hydergin	aq. dest.
1	— 4,0 ($\pm 0,69$)	— 0,8 ($\pm 1,62$)	1,86	$0,05 < P < 0,1$	+ 1,0	— 1,2
2	— 6,7 ($\pm 1,13$)	— 1,8 ($\pm 0,45$)	4,3	$0,001 < P < 0,01$	+ 1,2	— 1,0
3	— 10,9 ($\pm 1,32$)	— 2,7 ($\pm 0,68$)	5,55	$P < 0,001$	+ 1,3	+ 2,0
4	— 14,8 ($\pm 1,29$)	— 7,2 ($\pm 0,39$)	6,38	$P < 0,001$	+ 2,6	+ 4,3
5	— 17,7 ($\pm 1,24$)	— 13,1 ($\pm 0,75$)	3,17	$0,01 < P < 0,02$	+ 1,3	+ 3,0
6	— 23,5 ($\pm 1,48$)	— 14,3 ($\pm 0,39$)	5,68	$P < 0,001$	+ 5,6	+ 1,9
7	— 26,6 ($\pm 1,74$)	— 18,6 ($\pm 1,24$)	3,84	$0,001 < P < 0,01$	+ 1,1	+ 3,2

c) *Thyroxin-Hydergin*: Das Ergebnis des in Tab. 1 wiedergegebenen Versuches mit *Hydergin* stimmt im Prinzip mit dem des Ergotamin- und Dihydroergotaminversuches überein. Der schnelle Eintritt der Wirkung, welcher aus den schon in den ersten Versuchstagen besonders auffälligen Gewichtsunterschieden zwischen den in Tab. 1 verglichenen Tiergruppen hervorgeht, spricht vielleicht dafür, daß *Hydergin* eine stärkere Hemmwirkung besitzt als Ergotamin und Dihydroergotamin, wenn auch die erhaltenen Werte keinesfalls zu einer verbindlichen quantitativen Aussage berechtigen.

2. Diureseversuche.

Um die Entwicklung der im Verlauf einer Thyroxinbehandlung auftretenden Erregbarkeitssteigerung des sympathischen Nervensystems zu hemmen und der Latenz und zunehmenden Intensivierung der Thyroxinwirkung Rechnung zu tragen, ist es erforderlich, die sympathicolytisch wirkenden Substanzen gleichzeitig mit dem Thyroxin, d. h. also bereits während der Vorbehandlungszeit zu verabfolgen, insbesondere dann, wenn aus dem Ergebnis eines akuten Belastungsversuches Rückschlüsse über eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems am Entstehungsmechanismus der Thyroxindiurese gezogen werden sollen. Wir haben deshalb die Sympathicolytica in der Thyroxinvorbehandlungsperiode mit verabfolgt und zum Vergleich einer weiteren, allein mit Thyroxin behandelten Tiergruppe eine *einmalige* Dosis des Sympathicolyticums unmittelbar vor dem Belastungsversuch gegeben.

Thyroxindiurese — Ergotamin, Dihydroergotamin und Hydergin.

Aus dem in Tab. 2 zusammengefaßten Ergebnis sämtlicher Versuche (110) ist zu erkennen, daß die von den Thyroxintieren innerhalb von 8 Std nach der peroralen Belastung ausgeschiedene Wassermenge deutlich größer ist als die der Kontrolltiere und zwischen beiden Tiergruppen ein signifikanter Unterschied besteht. Während die Kontrolltiere einen Teil des zugeführten Wassers und Kochsalzes retinieren, wird von den mit Thyroxin behandelten Tieren mehr Wasser ausgeschieden als zugeführt wurde. Die Kochsalzausscheidung steigt etwa im gleichen Verhältnis an wie die Wasserausscheidung.

Vergleicht man die Werte der Thyroxintiere mit jenen, wo neben *Thyroxin* gleichzeitig mit *Ergotamin*, *Dihydroergotamin* oder *Hydergin* vorbehandelt wurde, so ergeben sich keinerlei verwertbare Differenzen. Nach der Signifikanzberechnung (*P*) sind die geringen Unterschiede zu 60—70% als zufallsbedingt anzusehen. Die unter den gewählten Versuchsbedingungen erkennbare diuresefördernde Wirkung des Thyroxins läßt sich demnach durch gleichzeitige Vorbehandlung mit den genannten Sympathicolyticis weder hemmen noch aufheben.

Aus den 4-Stundenwerten der Wasserausscheidung ist eine gewisse *Eigenwirkung der Sympathicolytica* zu ersehen. Wir haben schon in früheren Untersuchungen⁷ auf die diuretische Wirkung von *Ergotamin* am Meerschweinchen hingewiesen, die auch bei der jetzt modifizierten

Tabelle 2. *Meerschweinendiurese*. Wasserausscheidung nach 4 und 8 Std. NaCl-Ausscheidung nach 8 Std. Zahlen = Mittelwerte; Zahlen in Klammer = Mittlerer Fehler. Dosterung und Vorbehandlung der Versuchstiere s. u. Methodik.

	Wasserausscheidung in % der zugeführten Menge nach 4 Std	P	Wasserausscheidung in % der zugeführten Menge nach 8 Std	P	NaCl-Ausscheidung in % der zugeführten Menge nach 8 Std.	Anzahl der Versuche
<i>1. Thyroxin — Ergotamin</i>						
Kontrollen	56,3 ($\pm 7,3$)	Kontrollen-	83,6 ($\pm 8,4$)	Kontrollen-	63,0 ($\pm 5,9$)	8
Thyroxin	80,6 ($\pm 6,9$)	Thyroxin	119,4 ($\pm 4,2$)	Thyroxin	93,1 ($\pm 4,7$)	9
Ergotamin	83,8 ($\pm 13,6$)		106,6 ($\pm 13,0$)	$\sim 0,01$	91,4 ($\pm 7,5$)	9
Thyroxin + Ergotamin	91,6 ($\pm 8,7$)	0,05 > P	122,6 ($\pm 11,0$)	Thyroxin —	89,8 ($\pm 6,3$)	9
Thyroxin + 1 mal Ergot.	83,3 ($\pm 6,4$)	> 0,02	122,1 ($\pm 6,5$)	Thyroxin + Ergotamin	85,7 ($\pm 4,2$)	7
<i>2. Thyroxin-Dihydroergotamin</i>						
Kontrollen	41,1 ($\pm 8,2$)	Kontrollen-	78,2 ($\pm 11,1$)	Kontrollen-	65,3 ($\pm 7,4$)	7
Thyroxin	71,1 ($\pm 12,8$)	Thyroxin	111,6 ($\pm 8,4$)	Thyroxin	87,6 ($\pm 7,2$)	6
Dihydroergotamin	31,5 ($\pm 7,9$)	$\sim 0,05$	80,0 ($\pm 10,1$)	P < 0,01	61,9 ($\pm 8,9$)	8
Thyroxin + DHE	66,1 ($\pm 4,8$)		107,9 ($\pm 6,2$)	Thyroxin-	81,8 ($\pm 5,9$)	7
Thyroxin + 1 $\times$ DHE	63,6 ($\pm 9,9$)		114,4 ($\pm 9,1$)	Thyroxin + DHE	76,4 ($\pm 9,5$)	7
<i>3. Thyroxin-Hydergin</i>						
Kontrollen	50,6 ($\pm 7,1$)	Kontrollen-	88,6 ($\pm 9,1$)	Thyroxin-	65,7 ($\pm 8,8$)	6
Thyroxin	77,4 ($\pm 11,4$)	Thyroxin	115,9 ($\pm 10,6$)	Thyroxin +	94,3 ($\pm 7,0$)	7
Hydergin	38,1 ($\pm 8,2$)	0,1 > P > 0,05	83,9 ($\pm 14,5$)	Hydergin	70,3 ($\pm 11,4$)	7
Thyroxin + Hydergin	60,8 ($\pm 4,6$)		109,4 ($\pm 7,5$)	P > 0,6	78,2 ($\pm 6,7$)	6
Thyroxin + 1 $\times$ Hydergin	65,0 ($\pm 10,7$)		117,6 ($\pm 11,3$)		82,6 ($\pm 6,5$)	7

Versuchsanordnung nach 4- und 8stündiger Diurese hervortritt. Umgekehrt ist die Wasserausscheidung nach 4 Std bei den *Hydergin*- und *DHE-Tieren* geringer als bei den Kontrollen. Wenn dieser Unterschied auch nicht statistisch sicher ist, so ermöglicht er andererseits eine Erklärung zu geben für die in den ersten Stunden gehemmte Diurese

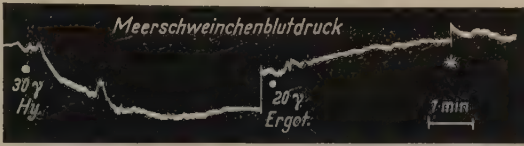


Abb. 1. Meerschweinchenblutdruck. Meerschweinchen 650 g, 1,0 g/kg Urethan i. p.; Carotisdruck.

Hy = 30 γ Hydergin i. v.; Ergot. = 20 γ Ergotamin tartrat i. v.; * 5' Registrierstop.

Hydergin bewirkt am Meerschweinchen starken Blutdruckabfall, Ergotamin führt zu längerem Blutdruckanstieg.

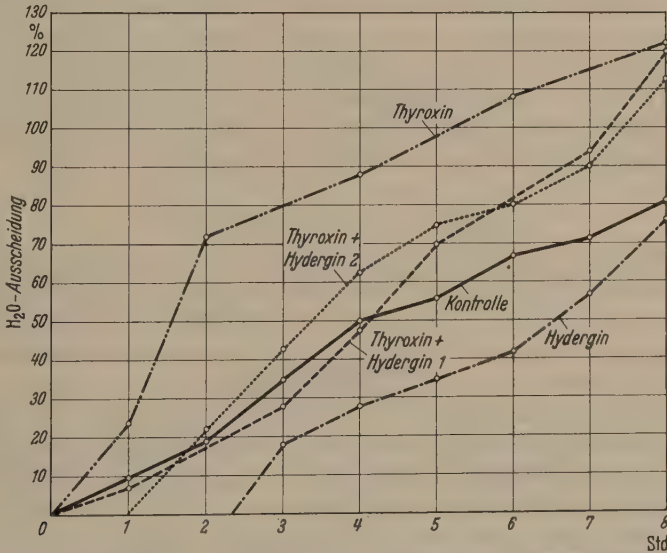


Abb. 2. Meerschweinchendiurese: Wasserausscheidung in % der zugeführten Flüssigkeitsmenge (5 cm³ 0,9% iger NaCl-Lösung pro 100 g). Kontrolle: Vorbehandlung mit tägl. 2mal aq. dest. subcutan. Thyroxin: Vorbehandlung mit tägl. 1 mg/kg Thyroxin subcutan. Hydergin: Vorbehandlung mit 2mal tägl. 0,5 mg/kg Hydergin subcutan. Thyroxin + Hydergin₁ = Vorbehandlung nur mit Thyroxin, 1mal 0,5 mg/kg Hydergin vor Belastungsversuch subcutan. Thyroxin + Hydergin₂: Vorbehandlung mit Thyroxin u. Hydergin. Letzte Injektionen 30' vor Belastungsversuch.

Die Thyroxindiurese wird durch Hydergin nur zu Anfang gehemmt. Nach Abklingen der Hydergin-eigenwirkung bricht die diuretische Wirkung des Thyroxins wieder durch.

bei jenen Tieren, die Thyroxin + Hydergin bzw. Dihydroergotamin erhielten. Diese Hemmung kann, abgesehen davon, daß sie nicht signifikant ist, jedoch nicht als eine Hemmung der Thyroxindiurese im Sinne eines Eingriffs in die Entwicklung einer für die Thyroxindiurese bedeutungsvollen sympathischen Übererregbarkeit angesehen werden,

sondern ist wahrscheinlich Ausdruck einer vorübergehenden, dem Sympathicolyticum selbst zukommenden *Kreislauf- und Gefäßwirkung*. Denn nach intravenöser Injektion von Hydergin kommt es, wie der Blutdruckversuch in Abb. 1 wiedergibt, am Meerschweinchen zu einer langanhaltenden *Blutdrucksenkung* wie sie von ROTHLIN⁸ auch für Hund, Katze und Kaninchen beschrieben wurde. *Ergotamin* bewirkt beim Meerschweinchen einen nicht sehr ausgeprägten aber langanhaltenden *Blutdruckanstieg*. Der Zusammenhang zwischen der diuresehemmenden Eigenwirkung des Hydergins, deren Ursache vielleicht in dem von ihm bewirkten Blutdruckabfall und dem damit einhergehenden Absinken des Filtrationsdruckes in den Nierenglomerulis zu sehen ist, und der vorübergehenden Hemmung der Thyroxindiurese läßt sich noch besser erkennen, wenn man den zeitlichen Verlauf der Wasserausscheidung verfolgt. In dem in Abb. 2 wiedergegebenen Versuch tritt nach Hydergin eine 2stündige Harnsperrre ein, so daß die Diurese erst verspätet in Gang kommt, aber nach 8 Std den Wert des Kontrolltieres erreicht hat. Daraus erklärt sich, daß die beim Thyroxintier beschleunigte und gesteigerte Diurese durch zusätzlich verabfolgtes Hydergin zunächst gehemmt wird, jedoch nach Abklingen der Hyderginwirkung wieder durchbricht und schließlich auf den gleichen Endwert kommt wie ohne Hydergin.

Besprechung der Ergebnisse.

Der vom *Thyroxin* verursachte *Gewichtsverlust* ist im wesentlichen auf eine Erhöhung der oxydativen Stoffwechselprozesse und den verstärkten Abbau von körpereigenem Eiweiß zurückzuführen. Die Verminderung des Gewichtsverlustes durch die in unseren Versuchen benutzten Mutterkornalkaloide mußte deshalb in der Hauptsache auf der Hemmung dieser speziellen Stoffwechselwirkung des Thyroxins beruhen. Auf der anderen Seite haben die vor allem von ROTHLIN⁸ durchgeführten Wirkungsanalysen ergeben, daß die periphere und zentrale sympathicolytische bzw. adrenolytische Wirkung des Ergotamins und der dihydrierten Secalealkaloide den größten Teil ihrer pharmakologischen Eigenschaften zu erklären vermag. Zur Deutung des in unseren Versuchen nachgewiesenen Hemmungseffektes erscheint deshalb die Vorstellung berechtigt, daß die durch Thyroxin erhöhten Funktionen des *sympathischen Nervensystems* beim Zustandekommen der Gewichtsabnahme ursächlich beteiligt sind.

Die *diuretische Wirkung* des Thyroxins wird von den meisten Untersuchern (EPPINGER⁹, ELLINGER¹⁰, FUGIMAKI und HILDEBRAND¹¹, MEYER-BISCH¹²) auf eine extrarenale „*Gewebswirkung*“ zurückgeführt, die sich nach ELLINGER in einer Veränderung des Quellungszustandes und der Wasserbindungsfähigkeit der Blut- und Gewebskolloide manifestiert. Eine Hemmung der Thyroxindiurese durch sympathicolytisch wirkende

Substanzen würde darauf hinweisen, daß diese vom Thyroxin hervorgerufenen Gewebsveränderungen in einem ähnlichen Zusammenhang mit den gleichzeitig erhöhten Sympathicusfunktionen stehen wie der gesteigerte oxydative Stoffumsatz. Wie unsere Versuche aber gezeigt haben, läßt sich trotz wiederholter Applikation der Mutterkornalkaloide während der Thyroxinvorbehandlung keine anhaltende Verminderung der diuretischen Thyroxinwirkung erzielen, im Gegensatz zu der Hemmwirkung auf den Gewichtsverlust, was die Vermutung stützt, daß dem sympathischen Nervensystem — wenigstens beim Meerschweinchen — keine maßgebliche Bedeutung für die diuresesteigernde „Gewebswirkung“ des Thyroxins zukommt. Dem widerspricht auch nicht die unter Hydergin und Dihydroergotamin nach der Flüssigkeitsbelastung auftretende kurze Sperre der Thyroxindiurese, da ihre Ursache offensichtlich in einer *Kreislaufeigenwirkung* der Dihydroalkaloide liegt, die von ROTHLIN⁸ auf eine Tonusherabsetzung der vasomotorischen Zentren zurückgeführt wird.

Die Wirkungslosigkeit der Hydergin- und Dihydroergotaminvorbehandlung wird noch durch die Tatsache unterstrichen, daß die mit Thyroxin + Sympathicolyticum vorbehandelten Tiere genau dieselbe nur vorübergehende Diuresesperre zeigen, die zweifellos von der Injektion vor Versuchsbeginn herrührt, wie jene Thyroxintiere, die das Sympathicolyticum nur einmal kurz vor dem Versuch erhielten. Bei beiden Tiergruppen bricht nach dem Abklingen der Alkaloidwirkung die diuretische Wirkung des Thyroxins wieder durch, so daß die Endwerte nach 8 Std praktisch übereinstimmen.

Zusammenfassung.

1. Der nach täglicher Verabfolgung von Thyroxin beim Meerschweinchen einsetzende Gewichtsverlust läßt sich durch gleichzeitige Injektion von Ergotamin, Hydergin und Dihydroergotamin hemmen.

2. Im Gegensatz dazu kann man die nach Vorbehandlung mit Thyroxin auftretende Diuresesteigerung durch simultane Vorbehandlung mit den genannten Mutterkornalkaloiden *nicht* vermindern. An den mit Thyroxin + Hydergin bzw. Dihydroergotamin behandelten Tieren kommt es nach peroraler Belastung mit physiologischer Kochsalzlösung lediglich zu einer 1—2stündigen Verzögerung der Diurese, welche wahrscheinlich auf einer *Kreislaufeigenwirkung* der Dihydroalkaloide beruht. Danach bricht jedoch die Thyroxinwirkung wieder durch, so daß die in 8 Std ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge mit der Harnmenge der Thyroxintiere übereinstimmt. Die Kochsalzdiurese steigt etwa im gleichen Verhältnis an wie die Wasserausscheidung.

3. Die Versuchsergebnisse sprechen dafür, daß die Thyroxinwirkung auf den *oxydativen Stoffwechsel* in enger Beziehung zu den gesteigerten

Funktionen des sympathischen Nervensystems steht, daß dies jedoch für den Mechanismus der *diuretischen Thyroxinwirkung* nicht zutrifft.

Literatur.

- ¹ ADLERSBERG, D., u. O. PORGES: Klin. Wschr. **1925**, 1489. — PLATT, R.: Klin. Wschr. **1930**, 258. — ABDERHALDEN, E., u. E. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **216**, 697 (1927). — KEMP, T., u. H. OKKELS: Lehrbuch d. Endocrinologie, Leipzig (1936). — ² KRONEBERG, G.: Verh. dtsh. pharmakol. Ges., Mainz 1951. — Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **216**, 240 (1952). — KRONEBERG, G., u. F. HÜTER: Klin. Wschr. **1951**, 649. — ³ KRONEBERG, G., u. E. PÖTZSCH: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **216**, 233 (1952). — ⁴ KREITMAIR, H.: Erg. Physiol. **30**, 202 (1930). — ⁵ HOLTZ, P., K. CREDNER, u. F. HEEPE: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **204**, 85 (1947). — ⁶ HOLTZ, P., u. K. CREDNER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **206**, 180 (1949). — ⁷ KRONEBERG, G., u. W. OCKLITZ: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **207**, 421 (1949). — ⁸ ROTHLIN, E.: Schweiz. med. Wschr. **49**, 1254 (1946); — Klin. Wschr. **27**, 576 (1949). — ⁹ EPPINGER, H.: Pathl. u. Therap. d. menschl. Ödems, Berlin 1917. — ¹⁰ ELLINGER, A.: Klin. Wschr. **1922**, 249. — ¹¹ FUJIMAKI, Y., u. F. HILDEBRANDT: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **102**, 226 (1924). — ¹² MEYER-BISCH, R.: Z. exper. Med. **34**, 424 (1923).

Dozent Dr. G. KRONEBERG, Mannheim-Waldhof, Sandhofer Str. 116.

Aus dem Pharmakologischen Institut Freiburg/Br.
(Direktor: Prof. Dr. S. JANSSEN).

Die Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des Papaverins durch Suprarenin.

Von
ALFRED ENDERS und LUDWIG SCHMIDT.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. März 1952.)

Wie wir in einer anderen Arbeit beschrieben, ist die atmungsanregende Wirkung des Papaverins sehr erheblich (ENDERS-SCHMIDT¹). Sie erweist sich der anderer Analeptika (Lobelin, Cardiazol) als ebenbürtig. In einer weiteren Untersuchung konnten wir zeigen (ENDERS-SCHMIDT²), daß die Wirkung eine zentrale ist und nicht auf dem Weg über den Carotissinus zustande kommt, wie HEYMANS es für Lobelin beweisen konnte.

Da sich die durch Papaverin hervorgerufene Blutdrucksenkung bei einer klinischen Anwendung nachteilig auswirken kann, haben wir versucht, durch Kombination von Papaverin mit Suprarenin die Blutdrucksenkung des Papaverins auszuschalten.

Die Kombination beider Substanzen bewirkte aber keine gegenseitige Kompensation, sondern eine Verstärkung der Blutdrucksenkung, so daß die Versuchstiere in vielen Fällen starben. Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, diesen Effekt aufzuklären.

Methodik.

Bei sämtlichen Versuchstieren wurde der arterielle Blutdruck mit Quecksilber- oder Membranometer registriert. Gerinnungshemmung erfolgte mit der TRENDELLENBURGSchen Gegenstromapparatur. In einem Teil der Versuche wurde auch die Atmung mit einer MAREYSchen Kapsel aufgezeichnet.

Ergebnisse.

I. In der ersten Versuchsreihe legten wir die Bedingungen fest, unter denen der oben beschriebene Effekt mit Sicherheit reproduziert werden konnte. Versuchstiere waren 9 Kaninchen, 9 Katzen und 11 Hunde. Die Kaninchen wurden mit Urethan oder Numal, die Katzen ausschließlich mit Numal und die Hunde mit Numal oder Chloralose narkotisiert. Ein Einfluß der Narkosemittel auf den Papaverin-Suprarenin-Effekt wurde in keinem Fall beobachtet.

Wir verabreichten den Versuchstieren zunächst Suprarenin und nach Abklingen der Blutdrucksteigerung Papaverin intravenös. Die Dosen

wurden dabei so gewählt, daß die Blutdrucksteigerung durch Suprarenin mindestens der Größe der Blutdrucksenkung durch Papaverin entsprach. Nach einer Pause von 30 min wurden demselben Tier beide Substanzen in der gleichen Dosierung auf einmal als Mischspritze verabreicht. Das Ergebnis dieser Versuche war, daß die Mischspritze bei gleichen Dosen, die vorher eine mäßige Blutdrucksenkung bzw. Blutdrucksteigerung hervorgerufen hatten, zu einer erheblich stärkeren Blutdrucksenkung

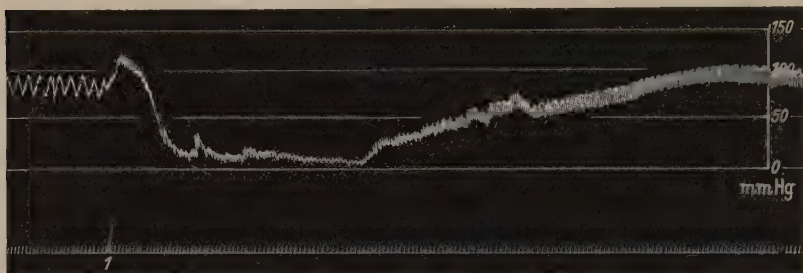


Abb. 1. Versuchstier: Kaninchen von 2,0 kg, Urethannarkose (1,0/kg s. c.). Registriert: Carotisdruck mit Membranmanometer (TRENDELENBURG-Gegenstrom), Zeitschreibung: sec. 1 = 10 mg Papaverin HCl/kg + 20 γ Suprarenin/kg i. v.

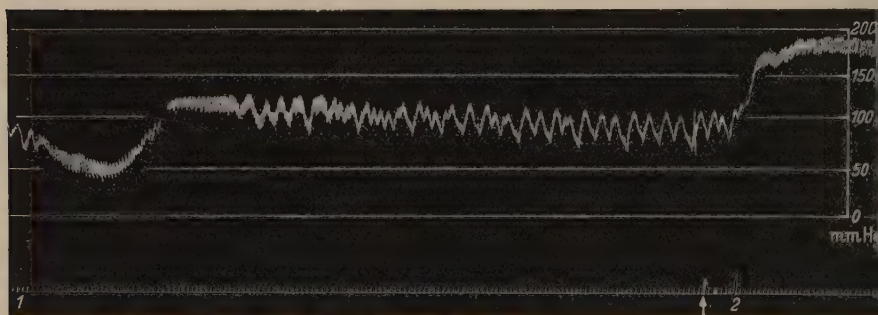


Abb. 2. Dasselbe Kaninchen wie Kurve 1; zwischen den beiden Kurven wurde eine Pause von 30 min eingeschoben. — 1 = 10 mg Papaverin HCl/kg i. v., beim Zeichen ($\uparrow$) 30 min Pause, 2 = 20 γ Suprarenin/kg i. v.

führte, als Papaverin allein. In 30% der Fälle trat hierbei der Tod ein. Abb. 1 und 2 zeigen den Verlauf eines derartigen Versuches.

Den Tieren, die die Mischspritze überlebten, wurde nach Erholung des Kreislaufes Suprarenin und Papaverin in entsprechender Dosierung einzeln mit quantitativ gleichen Wirkungen wie bei den ersten beiden Applikationen verabreicht. Bei diesem getrennten Vorgehen konnte ausgeschaltet werden, daß der Effekt einer Mischinjektion von Papaverin und Suprarenin auf einer Kumulation mit den vorher verabreichten Einzelinjektionen beruht. Folgende Dosierungen waren zur Erreichung des Effektes nötig:

Kaninchen: 10 mg Papaverin/kg, 20 γ Suprarenin/kg.

Katzen und Hunde: 10 mg Papaverin/kg, 100 γ Suprarenin/kg.

Wir weisen besonders darauf hin, daß die gewählten Dosen weit unter den letalen liegen. Die Verabreichung von Papaverin oder Suprarenin in den oben angegebenen Mengen konnte ohne Kreislaufschädigung mehrfach wiederholt werden.

Die durch die kombinierte Darreichung von Papaverin und Suprarenin erzeugte Blutdrucksenkung war nicht jedesmal quantitativ gleich; jedoch konnte die blutdrucksenkende Wirkung des Papaverins nur in 3 Fällen durch Suprarenin aufgehoben werden. In einigen Versuchen trat die Blutdrucksenkung so stark in Erscheinung, daß der Zustand der Versuchstiere lebensbedrohlich wurde. In diesen Fällen verabreichten wir während der Blutdrucksenkung noch einmal die gleiche Dosis Suprarenin allein. Jetzt führte Suprarenin zu einer sofortigen Blutdrucksteigerung und anhaltenden Erholung der Versuchstiere.

II. In 2 Kaninchen- und einem Katzenversuch wurde Suprarenin durch 1-Noradrenalin ersetzt. Die Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des Papaverins wurde hierbei durch 1-Noradrenalin (Aktamin SCHERING)* in der gleichen Weise erreicht. Diese 3 Versuche zeigten, daß es sich nicht um eine für Adrenalin spezifische Wirkung handelt. Die Dosierung war die gleiche wie bei den Versuchen mit Suprarenin.

III. Da durch Suprarenin nicht nur eine direkte, sondern auch eine reflektorische Beeinflussung des Kreislaufes zustande kommt, wurde in 3 weiteren Versuchsgruppen die Ausschaltung der vegetativen Nervenversorgung durchgeführt. Bei Katzen erfolgte diese Ausschaltung der vagalen Nervenendigungen mit Atropin, in mehreren Kaninchenversuchen durch Blockade der vegetativen Ganglien mit Curare. An Hunden und Katzen wurde die Ausschaltung der pressosensiblen Zonen des Carotissinus und der Aorta nach HEYMANS vorgenommen.

Den Versuchstieren wurde vor Ausschaltung der vegetativen Regulationen die Mischung von Papaverin und Suprarenin verabreicht und nach Ausschaltung der autonomen Nervenversorgung die Applikation beider Stoffe wiederholt. Sämtliche Versuche verliefen übereinstimmend: In allen Fällen war vor der Ausschaltung der vegetativen Versorgung der Papaverin-Suprarenin-Effekt deutlich vorhanden. Die gleiche Dosis des Gemisches nach Ausschaltung des Parasympaticus durch Atropin zeigte eine wesentlich geringere Blutdrucksenkung. Die Abb. 3—4 geben den Verlauf eines derartigen Versuches wieder.

Die Fälle, in denen die Blockade der vegetativen Ganglien mit Curare durchgeführt wurde, brachten das gleiche Ergebnis. Ebenso verliefen die

* Wir danken der Firma Schering für die Überlassung von Aktamin.

Versuche mit Ausschaltung der pressosensiblen Zonen des Carotissinus und der Aorta.

Die genaue Analyse der Kurven erweckt den Eindruck, daß nach der Ausschaltung der vegetativen Kreislaufreflexe sich die anfänglich erwartete Wirkung zeigte: die Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung des Papaverins durch Suprarenin. Im einzelnen kam es dabei höchstens

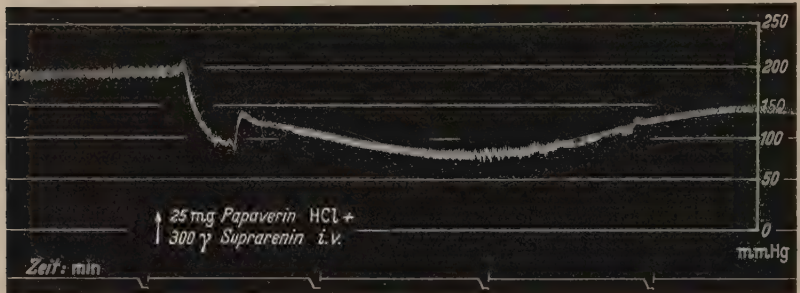


Abb. 3.

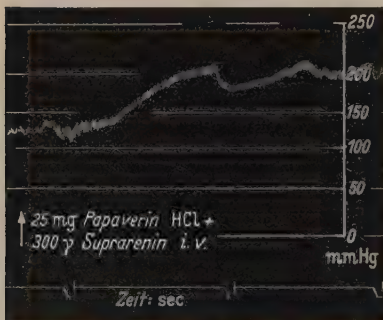


Abb. 4.

In Abb. 3 kommt es nach 25 mg Papaverin plus 300 γ Suprarenin, auf einmal verabreicht, zu einem schweren Blutdrucksturz.

Die beiden Kurven stammen von demselben Versuchstier. Es handelt sich um eine Katze von 3 kg. Narkose: 0,5 cm³ Numal (10%/ig)/kg i. v. Registriert: Carotisdruk mit Membranmanometer (TRENDLENBURG-Gegenstrom). Zeitschreibung: Minuten.

Abb. 4. zeigt die Applikation derselben Menge Papaverin und Suprarenin nach Atropinisierung des Versuchstieres. Statt der Blutdrucksenkung zeigt sich eine Blutdrucksteigerung.

zu einer geringen anfänglichen Blutdrucksenkung (Papaverin), die von einer geringgradigen Blutdrucksteigerung gefolgt war (Adrenalin, 1-Noradrenalin).

Diskussion.

Eine gegenseitige Beeinflussung von Papaverin und Suprarenin in der von uns beschriebenen Weise ist in der Literatur nicht bekannt. Lediglich STARKENSTEIN³ beschreibt in seinem Handbucharikel ein ähnliches Phänomen: Wenn Papaverin auf der Höhe einer durch Adrenalin erzeugten Drucksteigerung gegeben wird, kann ein zum Kreislaufstillstand führender Drucksturz eintreten. Diese Ergebnisse konnten durch PAL⁴ nicht bestätigt werden. MERCIER und DELPHAUT⁵ zeigten, daß nach Papaverindosen von 35 mg eine nachträgliche Adrenalininjektion keine

Blutdrucksteigerung mehr hervorruft. Im Gegensatz zu STARKENSTEIN und MERCIER-DELPHAUT⁵ injizierten wir bei unseren Versuchen Papaverin und Suprarenin *gleichzeitig*. Der erzielte Effekt, die Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des Papaverins durch Suprarenin führte nicht immer zum Tode der Versuchstiere. In fast allen Fällen trat aber eine Addition der Wirkungen in der Weise auf, als ob sich die blutdrucksenkende Wirkung des Papaverins stärker durchgesetzt hätte. Dieser Effekt wurde sowohl durch die periphere Ausschaltung der parasympathischen Nervenendigungen mit Atropin, als auch durch Ganglienblockade mit Curare sowie durch die operative Unterbrechung der pressosensiblen Zonen des Carotissinus und der Aorta aufgehoben. Wir stellen uns den Mechanismus dieses Vorganges wie folgt vor: Sowohl Papaverin als auch die auf Adrenalin einsetzenden reflektorischen Maßnahmen des Kreislaufes weisen in depressorischer Richtung. Diese negativen Effekte setzen bei beiden Vorgängen von verschiedenen Stellen ein: Papaverin greift direkt an der glatten Muskulatur an; Adrenalin dagegen bewirkt diesen Effekt reflektorisch.

Stoffe, die die gleiche Wirkung aber verschiedene Angriffspunkte haben, sollen sich hinsichtlich ihres Endeffektes potenzieren können. Nimmt man dieses an, dann würde der gleichbleibenden blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins bei einer gleichzeitigen Injektion von Papaverin und Suprarenin nicht die einfache Summe der blutdrucksenkenden Wirkung des Papaverins und des durch Adrenalin zur Ausschüttung gekommenen Acetylcholins gegenüberstehen, sondern durch Potenzierung ein Mehrfaches dieser Effekte. Diese Deutung ist um so wahrscheinlicher, da der beschriebene Papaverin-Suprarenin-Effekt nach Ausschaltung der vegetativen Regulationen aufgehoben werden kann.

Zusammenfassung.

1. Gleichzeitige Injektion von Papaverin und Suprarenin führt nicht zu einer Aufhebung der Wirkung beider Stoffe auf den Blutdruck, sondern in der Mehrzahl der Versuche zu einer so erheblichen Blutdrucksenkung, daß in 30% der Fälle der Tod der Versuchstiere eintrat.

2. Dieser Effekt wird durch Atropin, Curare sowie durch die operative Ausschaltung der pressosensiblen Zonen des Carotissinus und der Aorta nach HEYMANS aufgehoben.

Literatur.

¹ ENDERS-SCHMIDT: Arzneimittelforschung 5, S. 221 (1952). — ² ENDERS-SCHMIDT: Arch. int. de Pharmacodyn et de Thérap. (1952). In Druck. — ³ STARKENSTEIN: Hefters Handbuch der experimentellen Pharmakologie II, 2, S. 1001 (1924). — ⁴ PAL: Wien. med. Wschr. 1913, 1050 u. 2513. — ⁵ MERCIER-DELPHAUT: C. r. Soc. Biol. Paris 3, 901 (1932).

Dozent Dr. ALFRED ENDERS, Freiburg i. Br., Pharmakol. Institut, Katharinenstr. 29.

Aus dem Physiologischen Institut der Friedrich Schiller-Universität Jena.

Sinnesphysiologische Untersuchungen an Fröschen über die Wirkung des γ -Hexachlorcyclohexan.

Von

FRIEDRICH SCHWARZ.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. April 1952.)

In früheren Mitteilungen (1949, 1950, 1951) habe ich über die Wirkung kontaktinsektizider Stoffe auf Frösche und Fische berichtet. Die toxische Wirkung dieser Stoffe war mit Hilfe des Stromdosisverfahrens (ADLER 1932, SCHEMINZKY und BUKATSCH 1941) gemessen worden.

Bei Fröschen, die mit dem γ -Isomeren des Hexachlorcyclohexan (γ HCC) vergiftet worden waren, hatte sich dabei ein merkwürdiger Nebebefund ergeben: Einige Stunden nach der Injektion des γ HCC bekamen Frösche, die im Dunkeln gehalten wurden, auf einen Lichtreiz hin starke tetanische und klonische Krämpfe. Die Krämpfe hielten 1—2 min an, dann beruhigten sich die Tiere. Ich hatte den Eindruck, daß die Frösche auffallend gegen Licht sensibilisiert seien.

In der vorliegenden Mitteilung soll über die Reizwirkung des Lichtes auf Frösche, die mit γ HCC vergiftet worden waren, berichtet werden. Als Versuchstiere dienten Frösche (*Rana temporaria* L., *Rana esculenta* L.) von etwa 20—40 g Gewicht.

Methodik.

Reines γ HCC (es wurde mir vom VEB Fettchemie Chemnitz und vom Elektrochemischen Kombinat Bitterfeld zur Verfügung gestellt) wurde nach den Angaben von HOFFMANN und LENDLE (1948) in heißem Alkohol gelöst und unter Zusatz von Adhagon (von Heyden, Radebeul) als indifferentem Emulgator mit RINGER-Lösung verdünnt. Die Giftemulsion wurde den Tieren in den Rückenlymphsack injiziert. Die Frösche wurden mit 3, 5 und 8 mg γ HCC vergiftet. Die Versuche wurden bei einer Zimmertemperatur von 15—18° C durchgeführt.

Die Frösche wurden in einer ersten Versuchsreihe bei orangerotem Dunkelkammerlicht gehalten und gelegentlich durch Einschalten einer Tischlampe, die sich etwa 35 cm über dem Tier befand, belichtet. Das Ein- und Ausschalten wurde mit einem geräuschlos arbeitenden Quecksilberschlüssel vorgenommen, um jede akustische Reizung zu vermeiden. Die Beleuchtungsstärke am Boden des Glastroges, in dem der Frosch saß, wurde mit dem PULFRICH-Photometer (Carl Zeiss, Jena) gemessen: Das Photometer ist mit einer geeichten Vergleichslichtquelle und einer Barytweißplatte ausgestattet. Die Barytweißplatte dient als Auffangschirm für das von der Lampe ausgestrahlte Licht und wurde an den Ort gebracht, dessen Beleuchtung interessierte, also an Stelle des Glastroges unter die Lampe gebracht.

Es ergab sich bei Belichtung eine Beleuchtungsstärke von 1300 Lux. In einer zweiten Versuchsreihe wurde die weiße Deckenbeleuchtung dauernd eingeschaltet gelassen und die Tischlampe gelegentlich zusätzlich eingeschaltet. Die Deckenlampe ergab am Boden des Glastroges eine Beleuchtungsstärke von 25 Lux.

Um die Beleuchtungsstärke stufenweise meßbar erhöhen oder erniedrigen, um also das Tier sowohl mit Lichtstößen als auch mit Lichtlücken reizen zu können, wurde folgende Anordnung verwendet: Ein Kleinbildprojektor (Jubilar; Firma Filmoto, Dresden) wurde auf einem in der Höhe verstellbaren Tischchen auf dem Experimentiertisch aufgestellt. Er beleuchtete einen Planspiegel (30×40 cm), der in einem Stativ um 45° geneigt aufgestellt war und das Versuchstier im Glastrog von oben her beleuchtete. In den Strahlengang des Projektors wurden Neutralfiltergläser (Schott & Genossen, Jena) gebracht, die es gestatteten, die Beleuchtungsstärke in kleinen oder großen Sprüngen abzustufen. Wurde ein Neutralfilterglas mit der Hand plötzlich weggenommen, dann gab es einen Lichtstoß; wurde ein Filterglas plötzlich vorgesetzt, so gab es eine Lichtlücke. Am Ort des Glastroges wurde wieder die Beleuchtungsstärke gemessen. Sie betrug ohne Neutralfilter 1000 Lux und konnte mit den Filtergläsern beliebig herabgesetzt werden.

Um die Reizwirkung *farbigen* Lichtes auf den vergifteten Frosch zu untersuchen, wurden FarbfILTERGLÄSER (Schott & Genossen, Jena) in den Strahlengang des Projektors gebracht. Es wurden die FarbfILTERGLÄSER RG 2, rot; GG 11, gelb; VG 11, grün; BG 12, blau verwendet. Alle 4 Filtergläser waren 2 mm dick. Sie lassen Licht aus einem mehr oder weniger großen Bereich des Spektrums durch, besonders das Gelb- und das Grünfilter. Ihre Hauptdurchlässigkeit, die auch ihre Farbe bestimmt, liegt für RG 2 (rot) bei $690 \text{ m}\mu$, für GG 11 (gelb) bei $600 \text{ m}\mu$, für VG 11 (grün) bei $555 \text{ m}\mu$ und für BG 12 (blau) bei $480 \text{ m}\mu$. Die FarbfILTERGLÄSER schwächen die Beleuchtungsstärke wie Neutralfilter ab, sie haben einen „Neutralwert“. Dieser Neutralwert wurde durch Vergleich zwischen dem farbigen und dem farblosen Halbfeld im PULFRICH-Photometer bestimmt, es wurde also die „Eindruckshelligkeit“ des Farbfilters gemessen (vgl. KOHLRAUSCH 1923, v. KRIES 1923), ein Flimmerphotometer stand mir nicht zur Verfügung. Diese Messungen waren nötig, um die Wirkung verschiedenfarbigen Lichtes von subjektiv gleicher Helligkeit untersuchen zu können. Dabei wird allerdings vorausgesetzt, daß die vier Farben, die von meinen Mitarbeitern und mir als gleichhell empfunden wurden, auch von den Fröschen als gleichhell „empfunden“ werden (aus den Versuchsergebnissen könnte man eine Bestätigung dafür ablesen!). Da das rote, gelbe und grüne Filterglas einen geringeren Neutralwert als das blaue hatten, also „heller“ waren, wurde ihre Lichtdurchlässigkeit durch Vorsetzen von Neutralfiltern verringert. Wegen des großen Neutralwertes des blauen Filters konnte bei diesen Versuchen die Wirkung farbigen Lichtes von nur 15 Lux untersucht werden.

Um die „Einschleich“- und „Ausschleichwirkung“ des Lichtreizes untersuchen zu können, mußte das Licht allmählich ein- und ausgeschaltet werden können. Zu diesem Zweck wurde ein Schiebewiderstand von 100 Ohm (mit 2,5 Amp. belastbar) als Spannungsteiler vor die Tischlampe geschaltet. Durch möglichst gleichmäßiges und zügiges Verschieben des Gleitkontaktes mit der Hand konnte die Lampe in etwa $\frac{1}{2}$, 1, 2, 3 und 4 sec ein- oder ausgeschaltet werden. Der Glühfaden der Lampe geht beim allmählichen Einschalten von Rotglut in Weißglut über, es ändert sich also nicht nur die Helligkeit, sondern auch die Farbe des Lichtreizes während der Messung. Um dies zu verhindern, wurde ein helles Blaufilterglas (BG 14, 2 mm dick) vor die Lampe gebracht. Das Blaufilter läßt praktisch kein rotes Licht durch, beim Ein- oder Ausschleichen nimmt nur die Beleuchtungsstärke zu oder ab, ohne daß sich die Farbe des blauweißen, tageslichtähnlichen Lichtes ändert. Die maximale Beleuchtungsstärke der Tischlampe mit Blaufilter betrug

300 Lux. Die Schiene des Gleitkontaktes war mit einer Zentimeterteilung versehen worden, um den Lichtreiz auf verschiedene definierte Stärken bringen zu können. Messungen der Beleuchtungsstärke bei verschiedenen Stellungen des Gleitkontaktes ergaben, daß die Beleuchtungsstärke bei gefiltertem Licht, wenn der Schieber mit gleichbleibender Geschwindigkeit verschoben wird (linearer Gang), annähernd logarithmisch zunimmt. Für Ein- und Ausschleichversuche mit linear zu- und abnehmenden Reizen, wie sie z. B. in der Elektrophysiologie üblich sind, müßte noch eine besondere Anordnung, etwa mit Graukeilen, geschaffen werden.

Für alle Versuche, bei denen die Tischlampe als Lichtquelle diente, wurde Gleichstrom verwendet, während die Lampe des Kleinbildprojektors wegen der großen Trägheit des Glühfadens ohne Bedenken an das Wechselstromnetz angeschlossen werden konnte.

Versuche und Ergebnisse.

Der mit γ HCC vergiftete Frosch sitzt einige Stunden nach der Injektion des Giftes bewegungsarm mit angezogenen Extremitäten in normaler Haltung in seinem Glastrog. In einem zweiten Glasgefäß befindet sich ein unvergiftetes Kontrolltier. Es ist rotes Dunkelkammerlicht eingeschaltet. Wird nun plötzlich die Tischlampe geräuschlos eingeschaltet, dann macht der vergiftete Frosch eine kurze, ausfahrende Bewegung, wie sie ein Frosch mit leichter oder beginnender Strychninvergiftung auch macht, oder verfällt in tetanische und klonische Krämpfe, bei denen man oft Schreien hört. Außer der ausfahrenden Bewegung der Extremitäten beobachtet man immer ein ruckartiges Zurückziehen und Schließen der Augen. Der Kontrollfrosch reagiert nicht auf den Lichtstoß. Dieser Versuch ließ sich in Abständen von einigen Minuten wiederholen. War die Reaktion auf die Belichtung nur eine kurze, ausfahrende Bewegung, dann ließ sich die Reaktion mit automatenhafter Sicherheit auch in kürzeren Zeitabständen, etwa alle 20 sec, hervorrufen.

Wurde das Licht ausgeschaltet, so waren bei der Dunkelkammerbeleuchtung die Frösche nicht mehr zu beobachten, man hörte aber oft ein Geräusch, als ob der vergiftete Frosch wieder eine ruckartige Bewegung gemacht hätte. Um zu untersuchen, ob auch das Wegnehmen von Licht als Reiz wirkt, wurde die weiße Deckenbeleuchtung dauernd eingeschaltet gelassen und die Tischlampe zusätzlich ein- und ausgeschaltet. Beim Einschalten wurde wieder die zuckende Bewegung der Extremitäten und das Einziehen der Augen beobachtet. Beim Ausschalten ließ sich derselbe Befund erheben. Auch die plötzliche Abnahme der Beleuchtungsstärke wirkt also als Reiz. Das Kontrolltier reagierte nicht.

Zum Vergleich wurden Frösche mit Strychnin vergiftet und vom Zeitpunkt der Injektion an bis zum Ausbruch der Krämpfe durch Lichtstöße und durch Berührung gereizt. Die Frösche waren durch Licht nicht reizbar, wohl aber in bekannter Weise durch Berührung, und

reagierten auf Berührung mit derselben ausfahrenden Bewegung, wie die mit γ HCC vergifteten Tiere auf den Lichtstoß und die Lichtlücke reagierten.

In der Reaktion der mit γ HCC vergifteten Frösche auf den Lichtreiz zeigten sich individuelle Unterschiede: Es gab Tiere, die auf Lichtstoß und Lichtlücke gleichstark reagierten; es gab andere, die auf Lichtstoß stärker, und wieder andere, die auf das Wegnehmen von Licht stärker reagierten.

Der Gedanke lag nahe, daß die bei Dauerbelichtung zusätzlich eingeschaltete oder plötzlich weggenommene Beleuchtungsstärke ein Minimum habe, unter dem der Lichtstoß oder die Lichtlücke nicht mehr als Reiz wirkt. Es wurde deshalb zu Versuchen übergegangen, bei denen der Lichtstoß und die Lichtlücke meßbar abgestuft werden konnten. (Es sind dies die Versuche mit dem Kleinbildprojektor, in dessen Strahlengang Neutralfilter gebracht wurden.) In Abb. 1 ist eine solche Versuchsreihe wiedergegeben worden. Die Beleuchtungsstärke ist durch einen Satz Neutralfilter auf 170 Lux herabgesetzt worden,

den, das Tier ist einer dauernden Beleuchtung von 170 Lux ausgesetzt und sitzt dabei ruhig. Nun wird schnell ein Neutralfilter weggezogen, die Beleuchtungsstärke steigt sprunghaft auf 390 Lux (erste Lichtsäule in Abb. 1). Frosch *A* (Temporarie, 5 mg γ HCC 48 Std vor dem Versuch) und *B* (Temporarie, 5 mg γ HCC 19 Std vorher) machen eine mittelstarke ausfahrende Bewegung (durch das spitze Dreieck angedeutet) und sitzen dann bei 390 Lux wieder ruhig. Frosch *C* (Eskulente, 3 mg γ HCC 4 Std vorher) und der Kontrollfrosch haben sich nicht gerührt. Nach etwa 1 min wird das Filterglas wieder vorgesetzt und damit die Beleuchtungsstärke auf 170 Lux herabgesetzt. Jetzt reagieren Frosch *A*, *B* und *C* mittelstark, der unvergiftete Kontrollfrosch zuckt nicht. Im weiteren Verlauf der Versuchsreihe werden nun Lichtstöße von 170 auf 290, 240 und 180 Lux und entsprechende Lichtlücken gesetzt und dann die Stärke der Lichtstöße und -lücken wieder erhöht, wie aus Abb. 1 hervorgeht. Es ergibt sich: Frosch *A* reagiert in Schwellennähe besser auf Lichtstoß als auf Lichtlücke, Lichtstöße von 170 auf 180 Lux und

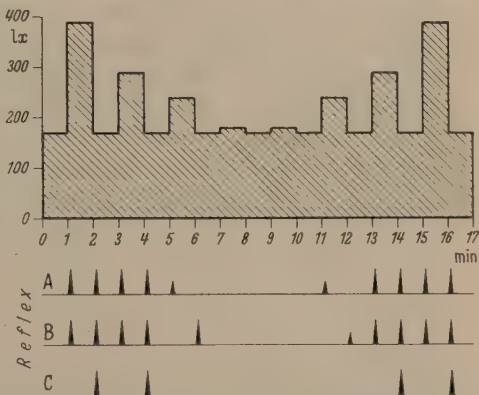


Abb. 1. Lichtstöße und Lichtlücken. Abszissen: Zeit in Minuten. Ordinaten: Beleuchtungsstärke in Lux. Reflex A, B, C: schwache und mittelstarke Reaktionen der Frösche A, B, C (Fremdreflexe).

Lichtlücken von 240 auf 170 Lux sind unterschwellig; Frosch *B* reagiert besser auf Lichtlücke als auf -stoß, Lichtstöße von 170 auf 240 Lux und Lichtlücken von 180 auf 170 Lux sind unterschwellig; Frosch *C* reagiert nur auf Lichtlücken (in einem späteren Stadium der Vergiftung reagierte er auch auf Lichtstöße), Lichtlücken von 240 auf 170 Lux sind unterschwellig.

Es wurden nun andere Versuche angestellt, von denen zwei in Abb. 2 dargestellt worden sind. Die Beleuchtung (1000 Lux) war dauernd eingeschaltet, die Frösche saßen dabei ruhig. Durch schnelles Vorschalten

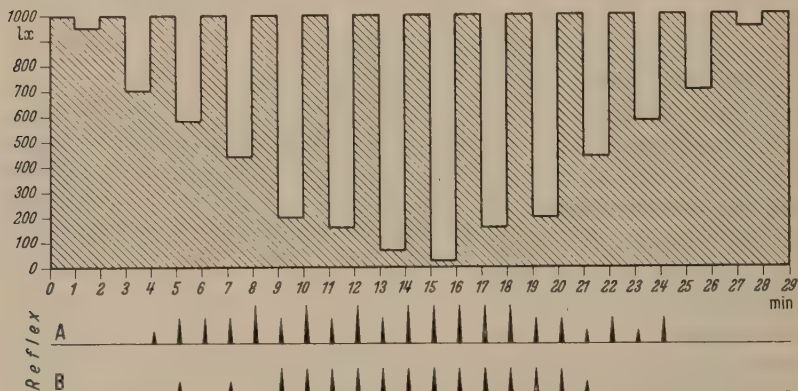


Abb. 2. Lichtlücken und Lichtstöße. Abszissen: Zeit in Minuten. Ordinaten: Beleuchtungsstärke in Lux. Reflex A, B: schwache, mittelstarke und starke Reaktionen der Frösche A, B (Fremdreflexe).

verschieden starker Neutralfilter wurde die Beleuchtungsstärke herabgesetzt und dann durch Wegnehmen des Filters wieder auf 1000 Lux gebracht. Die Höhe der spitzen Dreiecke in Abb. 2 deutet schwache, mittelstarke und starke Reaktion des vergifteten Frosches an. Man sieht, daß Lichtlücken und -stöße von geringer Tiefe unterschwellig sind, daß Frosch *A* (Temporarie, 5 mg γ HCC 75 Std vor dem Versuch) erst auf einen Lichtstoß von 700 auf 1000 Lux mit einer schwachen Zuckung antwortet und daß bei ihm eine Lücke von 1000 auf 580 Lux nötig ist, um eine Reaktion auszulösen. Frosch *B* (Temporarie, 3 mg γ HCC 75 Std vorher) ist im ganzen weniger lichtempfindlich als Frosch *A*, er spricht besser auf Lichtlücken als auf Lichtstöße an.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Reizwirkung farbigen Lichtes auf vergiftete Frösche untersucht. Nachdem die Tiere einige Minuten bei farbigem Licht ruhig gesessen hatten, wurde durch Neutralfilter die Beleuchtungsstärke von 15 Lux auf 7, 3, 2,4 und 1 Lux herabgesetzt und jeweils nach etwa 1 min durch Wegnehmen der Neutralfilter wieder auf 15 Lux gebracht. Zum Vergleich wurde mit weißem Licht von 15 Lux ebenso verfahren. Es zeigte sich, daß die Frösche durch

weißes und farbiges Licht in gleichem Maße reizbar waren. Empfindliche Frösche zuckten bereits bei einer Herabsetzung der Beleuchtungsstärke von 15 auf 7 Lux, weniger empfindliche Tiere erst bei einer Verminderung von 15 auf 3 Lux. Für Lichtstöße ergab sich die gleiche Empfindlichkeit.

Es wurde nun untersucht, ob sich ein allmählich an Helligkeit zunehmender Lichtreiz einschleichen läßt und, da die Frösche auch auf plötzliches Wegnehmen von Licht reagierten, ob sich der Lichtreiz auch ausschleichen läßt. Es wurde die weiße Deckenbeleuchtung, die am Versuchsort eine Beleuchtungsstärke von 25 Lux machte, dauernd eingeschaltet gelassen. Die Tischlampe wurde so über den Glaströgen angebracht, daß, wenn sie unter voller Spannung brannte, eine Beleuchtungsstärke von 1000 Lux zustande kam. Die Tischlampe wurde einmal bei voller Helligkeit plötzlich ein- und ausgeschaltet, dann wurde sie durch Bedienen des Schiebewiderstandes allmählich auf volle Helligkeit gebracht. Als Beispiel sei das Ergebnis bei einem Frosch (Temporarie, 3 mg γ HCC 12 Std vor dem Versuch) angeführt: er reagierte auf plötzliches Einschalten mit einer starken Zuckung, auf Einschleichen in 2 sec mit einer etwas schwächeren Zuckung, auf Einschleichen in 4 sec nicht.

Der Zeitpunkt der Zuckung beim Einschleichen in 2 sec ließ sich nicht genau ermitteln. Da der plötzliche Lichtstoß von 25 auf 1000 Lux weit überschwellig ist, hätte vielleicht auch für das Einschleichen in 2 sec eine geringere Beleuchtungsstärke genügt; bei der angewandten Steilheit des Einschleichens ist die Reaktion vielleicht schon auf eine kürzere Reizzeit hin, z. B. nach 1,5 oder 1,7 sec Einschleichzeit, erfolgt; nach Ablauf der Latenzzeit (Reflexzeit) ist dann die Zuckung zustande gekommen. Die Latenzzeit beträgt bei plötzlichen Lichtstößen und -lücken schätzungsweise 0,3—0,7 sec. Es ließen sich individuelle Unterschiede in den Latenzzeiten beobachten.

Beim Ausschleichen ergaben sich analoge Befunde: bei Ausschleichen in 4 sec reagierte der Frosch nicht, bei Ausschalten in 2 sec reagierte er etwa gleichstark wie bei plötzlichem Ausschalten.

Es wurden nun Ein- und Ausschleichversuche mit blauweißem Licht und einer maximalen Beleuchtungsstärke von 300 Lux angestellt. Um auch die Ausschalt- und Ausschleichwirkung beobachten zu können, wurden die Versuche bei einer schwachen Dauerbeleuchtung von 0,3 Lux durchgeführt. Es ergab sich, daß man bei plötzlichem Ein- und Ausschalten mit wesentlich kleineren Lichtstößen und -lücken auskommt, um eine Reaktion zu erhalten, als bei allmählichem Ein- und Ausschalten. In Tab. 1 sind einige Befunde wiedergegeben worden. Man sieht, daß die Schwellen-Beleuchtungsstärken beim Ein- und Ausschalten in 1 sec viel höher liegen als bei plötzlichem Ein- und Ausschalten. Bei Frosch *D*, der auf Lichtstoß weniger empfindlich als auf Lichtlücke war, war beim Einschalten in 1 sec schon eine vollkommene Einschleichwirkung vorhanden: er reagierte nicht.

Tabelle 1. *Ein- und Ausschleichwirkung. Dauerlicht 0,3 Lux. Frosch A: Temporarie, 8 mg γ HCC 48 Std vor dem Versuch. Frosch B: Eskulente, 3 mg γ HCC 16 Std vorher. Frosch C: Temporarie, 3 mg γ HCC 4 Std vorher. Frosch D: Temporarie, 8 mg γ HCC 4 Std vorher.*

	Schwellen-Beleuchtungsstärken in Lux			
	A	B	C	D
plötzlich ein	3,4	1,4	0,5	12,0
in 1 sec ein	51,0	40,0	26,0	—
plötzlich aus	3,4	5,0	0,5	0,8
in 1 sec aus	215,0	60,0	10,0	92,0

Schließlich interessierte es, festzustellen, wie lange die Lichtempfindlichkeit nach der Vergiftung mit γ HCC anhält. Hierzu einige Beispiele:

1. Eine Temporarie, mit 5 mg γ HCC vergiftet, wird 2 Std nach der Injektion durch Licht schwach erregbar; die Erregbarkeit nimmt in den nächsten Stunden zu. Der Frosch reagiert bis zum 7. Tage lebhaft, bis zum 14. Tage nimmt die Lichtempfindlichkeit ab: das Tier reagiert einmal mit einer schwachen Zuckung, einmal nicht. Vom 15. Tage an reagiert der Frosch nicht mehr auf Licht, aus seinem Verhalten kann man schließen, daß er die Vergiftung überwunden hat.

2. Eine Temporarie, mit 6 mg γ HCC vergiftet, ist 1 Std nach der Injektion schwach erregbar, die Lichtempfindlichkeit nimmt in den nächsten Stunden zu und klingt in 20 Tagen wieder ab.

3. Bei einer Temporarie, mit 3 mg γ HCC vergiftet, hält die Lichtempfindlichkeit 8 Tage an.

4. Bei einer Temporarie, mit 5 mg γ HCC vergiftet, hält die Lichtempfindlichkeit 11 Tage an.

Theorie.

Es ist bekannt, daß technisches Hexachloreyclohexan und ganz besonders das γ -Isomere des Stoffes auf Wirbeltiere eine zentral stimulierende Wirkung hat (vgl. DOMENJOZ 1949). LENDLE und SCHNEIDER (1950) fanden, daß γ HCC bei Ratten in wenigen Stunden, oft in einigen Minuten Vergiftungssymptome hervorruft und daß die Krampfwirkung weniger als bei Vergiftung mit technischem HCC ausgeprägt ist, weil die γ HCC-Vergiftung in wenigen Stunden zum Tode führt. Bei Vergiftung der Ratten mit technischem HCC (einem Gemisch aus verschiedenen Isomeren) stellte sich eine Überempfindlichkeit auf Berühren ein. Nach der Ansicht von LENDLE und SCHNEIDER greift das HCC in den höheren Teilen des Zentralnervensystems, nicht im Rückenmark, an. Mit diesen Befunden stimmen die Beobachtungen von BARKE (1950) an Hunden, die mit γ HCC vergiftet worden waren, überein: die Hunde bekamen eigenartige „Sprunkrämpfe“, bei denen sie sich mit allen vier Beinen gleichzeitig vom Boden abstießen und hochschnellten. Die Sprunkrämpfe traten oft nach Berühren der Tiere ein. HERKEN (1950) und COPER, HERKEN und KLEMPAU (1951) fanden, daß Gemisch-HCC bei weißen Ratten ein Vergiftungsbild mit zentralnervösen Symptomen erzeugt. γ HCC macht allgemeine Krämpfe, verhindert oder beeinträchtigt aber andererseits Cardiazolkrämpfe.

Bei meinen Versuchen (1950) hatte sich gezeigt, daß das γ HCC auch bei Fröschen eine zentralnervöse Übererregbarkeit hervorruft, so daß es auf Reize hin oft zu Krampfanfällen kommt. Die zentralnervöse

Überempfindlichkeit zeigte sich nun bei vergifteten Fröschen auch darin, daß sie auf Lichtreize mit kurzen Zuckungen oder Krampfanfällen reagierten. Die mit γ HCC vergifteten Temporarien und Eskulenten, mit denen ich im Februar und März 1952 Versuche anstellte, waren *gegen Berührung kaum empfindlich, akustisch (Klingel, Knall) nicht reizbar, durch Licht dagegen praktisch „elektiv“ reizbar*. Da sich die HCC-Übererregbarkeit in Zuckungen äußert, die auf Reizung eines Sinnesorgans zustande kommen, wird es sich wohl um eine gesteigerte Reflexerregbarkeit der Fremdreﬂexe handeln, ähnlich der, die bei Strychninvergiftung auftritt. Während aber mit Strychnin vergiftete Frösche praktisch nur auf Berührung reagierten, taten dies die mit γ HCC vergifteten Tiere hauptsächlich auf Lichtreize: Es muß also eine *besondere Bahnung von der Retina zur Motorik* stattgefunden haben.

Daß auch das Wegnehmen von Licht als Reflexreiz wirkt, ist, so betrachtet, deutbar: Es gibt im Elektoretinogramm bekanntlich einen „Eineffekt“, bestehend aus dem negativen Aneffekt und der positiven Eintrittsschwankung, die bei Belichtung zustande kommen, und beim Wegnehmen von Licht eine positive Verdunkelungsschwankung, den „Auseffekt“ (vgl. TRENDLENBURG 1943, GRANIT 1950). Sowohl bei Belichtung als auch bei Verdunkelung entstehen also kräftige Aktionsstromschwankungen im Elektoretinogramm, die beide offenbar Aktionsstromsalven in der Motorik auslösen können. Vielleicht so, daß wie bei der Strychninvergiftung die zentralnervöse „Weichenstellung“ über die Schaltneurone aufgehoben ist, daß also alle Synapsen der Schaltneurone durchgängig geworden sind. Vielleicht aber auch so, daß durch die Übererregbarkeit zentraler Ganglien die von der Retina ankommenden Aktionsströme ungewöhnlich starke Aktionsstromsalven auslösen, die in die gesamte Motorik einfließen. Schließlich könnte man auch daran denken, daß das γ HCC den Ein- und den Auseffekt des Elektoretinogramms selbst höher und steiler macht und damit erst die Auslösung des Reflexes möglich macht. MÜLLER (1951) fand bei Fröschen, die mit Strychnin vergiftet worden waren, im Retinogramm eine Vergrößerung der Ausschläge und eine Zunahme ihrer Steilheit. Man müßte die Wirkung des γ HCC daraufhin untersuchen.

Bei meinen Versuchen, in denen ein Lichtstoß zusätzlich zum Dauerlicht gegeben wurde und durch eine Lichtlücke von dem Dauerlicht ein Teil weggenommen wurde, konnten *Schwellen* für die Wirksamkeit der Lichtstöße und -lücken ermittelt werden. Zu einer Dauerbeleuchtungsstärke J mußte eine Zusatzbeleuchtung ΔJ hinzukommen oder es mußte von J ein Teil ΔJ weggenommen werden, damit ein Fremdreﬂex ausgelöst wurde. Es wurden damit Schwellen für Helligkeitsunterschiede bestimmt. Ob ΔJ in einer bestimmten Beziehung zu J steht und ob vielleicht $\Delta J/J$ sich mit dem Grad der Vergiftung ändert, müßte noch untersucht werden.

Zusammenfassung.

Frösche (Temporarien und Eskulenten), die mit γ -Hexachlorcyclohexan vergiftet worden waren und im Dunkeln gehalten wurden, reagierten auf Lichtreize mit dem Zurückziehen und Schließen der Augen, mit Zuckungen in allen Extremitäten und oft auch mit allgemeinen tetanischen und klonischen Krämpfen.

Frösche, die im Hellen gehalten wurden, saßen bei gleichbleibender Beleuchtungsstärke bewegungsarm in normaler Haltung und reagierten

sowohl auf plötzliche zusätzliche Belichtung als auch auf plötzliches Wegnehmen des Lichtes oder auf plötzliche Herabsetzung der Beleuchtungsstärke mit einer kurzen, ausfahrenden Bewegung. Es ließen sich Schwellen für die Wirksamkeit der Lichtstöße und Lichtlücken ermitteln.

Es wurde die Reizwirkung roten, gelben, grünen und blauen Lichtes auf vergiftete Frösche untersucht. Wenn die farbigen Beleuchtungsstärken dem Menschen gleich (gleichhell) erschienen, dann war auch ihre Reizwirkung auf den Frosch gleich.

Ein allmählich an Helligkeit zunehmender Lichtreiz läßt sich einschleichen; bei einer allmählichen Herabsetzung der Helligkeit kann eine Zuckung ausbleiben: Ausschleichwirkung.

Die Reizbarkeit der Tiere durch Licht beginnt 1—2 Std nach der Injektion des Giftes in den Rückenlymphsack und hält 8—20 Tage an.

Literatur.

- ADLER, P.: Pflügers Arch. **230**, 113 (1932). — BARKE, A.: Tierärztl. Umschau **5**, 61 (1950). — COPER, H., H. HERKEN u. J. KLEMPAU: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **212**, 463 (1951). — DOMENJOZ, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **208**, 144 (1949). — GRANIT, R.: Erg. Physiol. **46**, 31 (1950). — HERKEN, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **212**, 158 (1950). — HOFFMANN, I., u. L. LENDLE: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **205**, 223 (1948). — LENDLE, L., u. H.-H. SCHNEIDER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **210**, 119 (1950). — MÜLLER, H.-W.: Pflügers Arch. **254**, 155 (1951). — SCHEMINZKY, F. u. FR., u. F. BUKATSCH: Tab. biol. period. (1.; Nd.) **19**, 76 (1941). — SCHWARZ, F.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **207**, 609 (1949); **211**, 121 (1950). — Pharmazie **6**, 144 (1951). — TRENDLENBURG, W.: Der Gesichtssinn. Berlin: Springer 1943.

Prof. Dr. med. FRIEDRICH SCHWARZ, Jena, Botzstraße 4.

Aus dem Institut für Physiologie und Biochemie der Medizinischen Akademie
Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. K. HINSBERG).

Biochemische Studien über die Wirkung der α -oxybenzylphosphinigen Säure (Phoselit) auf fermentative Stoffwechselreaktionen.

Von
FRIEDRICH BRUNS und KLAUS BÜCHER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. März 1952.)

Die Frage nach den Angriffspunkten gewisser Pharmaka an oder in der Zelle hat zu einer großen Anzahl von Veröffentlichungen geführt, die über die Einwirkung dieser Stoffe auf Stoffwechselfunktionen der Zellen oder die Aktivität isolierter, gereinigter Fermentpräparate berichten. So ist z. B. die Wirkungsweise von Vitaminen und Alkaloiden auf enzymatischer Basis geklärt worden. In monographischen Abhandlungen (GREEN¹⁹, BERNHEIM³, CLARK⁹, McELROY³⁴) sowie in der Arbeit von GEMMILL¹⁷ finden sich die Ergebnisse dieser enzymologisch-pharmakologischen Arbeitsrichtung geordnet dargestellt.

Eigene Studien betreffen die α -oxybenzylphosphinige Säure (Phos)*, die am überlebenden Zwerchfell der Ratte eine erhebliche Steigerung der Glykogenbildung — einen insulinähnlichen „assimilatorischen“ Effekt also — bewirkt (BLUM^{4, 5}). Die durch Adrenalin oder Pervitin induzierte Glykogenolyse wird durch Phos gehemmt. Diese biologischen Wirkungen führt BLUM wohl mit Recht auf die reduzierenden Eigenschaften der Substanz zurück. Wir denken dabei in erster Linie an die Möglichkeit einer Aktivierung der an der Glykogenbildung beteiligten SH-Enzyme Hexokinase und Phosphorylase. — Wir haben den Einfluß von Phos auf die Stoffwechselfunktionen einer Zelle untersucht, welche Glucose nicht assimilatorisch unter Glykogenbildung verwerten kann, sondern diese anaerob und aerob zu Milchsäure abbaut, wir prüften den Einfluß auf die Glykolyse menschlicher roter Blutzellen. Schließlich interessierte aus naheliegenden Gründen das Verhalten der gewebeeigenen Proteinase Kathepsin unter der Einwirkung von Phos.

* Die Substanz ist unter dem Namen „Phoselit“ im Handel (Fa. Siegfried, Säckingen).

Methodik.

Unter sterilen Bedingungen entnommenes Blut wurde mit einem Holzstab defibriniert, zentrifugiert (15 min, 2500 Umdrehungen) und nach Abhebern des Serums 3mal mit dem 6fachen Volumen NaCl/KCl-Gemisch (4 Teile 0,9%ige NaCl-Lösung + 1 Teil 1,22%ige KCl-Lösung, mit isotonischer Natronlauge neutralisiert) gewaschen. Die spezifisch leichteren weißen Blutelemente wurden mit der oberen Schicht der Blutsäule entfernt. Jeder Ansatz enthielt 5,0 cm³ Zellbrei 1,0 cm³ 0,164 m Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, p_H 8,0; 0,5 cm³ 0,3 m Glucose oder Fructose oder Mannose oder Galaktose (Endkonzentration jeweils 0,015 m) oder 0,5 cm³ 0,2 m Na-Fumarat (Endkonzentration 0,01 m); 0,5 cm³ einer Lösung der Natriumsalze von Phos, Muskeladenylsäure (MAD), Adenosintriphosphorsäure (ATP) oder Nicotinsäureamid. Sämtliche Lösungen wurden in blutisotonischer Konzentration verwandt. Mit NaCl/KCl-Lösung wurde auf ein Gesamtvolumen von 10 cm³ aufgefüllt. Hämolysate wurden durch 3maliges Gefrieren mit Kohlensäureschnee oder einem Eis-Salz-Gemisch hergestellt. Das hier als Substrat verwandte Fructose-1,6-diphosphat (HDP) wurde aus dem Calciumsalz nach LOEBEL³⁰ dargestellt. Hexose-6-phosphat wurde aus dem Bariumsalz nach Lösen in 0,5 m HCl durch Fällen mit Soda erhalten. Die Natriumsalze beider Ester wurden als 0,3 m Lösung (0,5 cm³) benutzt. Die fertigen Ansätze wurden im Thermostaten bei 37° C geschüttelt. Versuchsdauer: 120—180 min. Für die Milchsäureanalysen erfolgte eine Entnahme von 2 cm³ zum Zeitpunkt Null und bei Beendigung des Versuches. Milchsäure wurde nach dem Prinzip von LIEB und ZACHERL²⁹ mit der von FUCHS^{15, 16} angegebenen Apparatur bestimmt. Phos stört die Milchsäurebestimmung. Während Milchsäure in Manganosulfat enthaltender Schwefelsäure zu Acetaldehyd oxydiert wird, wird Phos nach Esterspaltung zu Benzaldehyd oxydiert und bei der jodometrischen Titration miterfaßt. Die Ausbeute an Benzaldehyd ist jedoch gering und von konstanter Größe. Wir haben den „Phosfehler“ durch doppelte Bestimmung der Ausgangswerte in jedem Falle eliminiert. — Bei der Bestimmung der Kathepsinaktivität wurde der durch das Enzym aus Casein freigesetzte säurelösliche Stickstoff nach PARNAS und WAGNER^{36, 22} oder nach CONWAY^{19, 22} ermittelt.

Experimenteller Teil.

A. Glykolyse.

Wie Tab. 1 zeigt, steigert Phos in allen verwandten Konzentrationen die Glykolyse der roten Blutzellen. Das Optimum der Aktivierung liegt bei einer Konzentration von 0,001—0,0005 m. Außer Glucose werden auch Mannose und Fructose utlisiert. Die Steigerung durch Phos beträgt in dieser Versuchsreihe (Mittelwerte aus 8 Versuchen) 40% bei der Glucose, 48% bei der Fructose und 37% bei der Mannose (Abb. 1).

Tabelle 1. *Steigerung der Glykolyse roter Blutzellen durch verschiedene Konzentrationen Phos (Substrat: Glucose).*

Phos-Konzentration	In 2 Std gebildete Milchsäure (Millimol, Mittelwerte)		Steigerung in %	Anzahl der Versuche
	mit Phos	ohne Phos		
0,00025 m	2,91	2,55	14	6
0,0005 m	3,61	2,66	36	14
0,001 m	3,14	2,33	35	13
0,0025 m	2,92	2,51	16	8

Das Verhältnis der Glykolysegeschwindigkeit Glucose : Mannose : Fructose beträgt 1 : 0,9 : 0,83. Diese Zahlen gelten *nur* für unsere Versuchsbedingungen, da besonders im Falle der Fructose Zuckerkonzentration und Versuchsdauer^{38, 39} eine erhebliche Rolle spielen. Befunde von CHRISTENSEN, PLIMPTON und BALL⁸ sprechen dafür, daß die genannten Hexosen durch das gleiche Enzym (Hexokinase) phosphoryliert werden, daß also für die Phosphorylierung der Fructose in roten Zellen — im Gegensatz etwa zur Leber²⁸ — eine besondere Ketohexokinase (Fructokinase) nicht erforderlich zu sein scheint. Die Geschwindigkeit der Phosphorylierung von Glucose, Mannose und Fructose verhält sich wie 1 : 0,77 : 0,36 (Rattenblutzellen⁹). Diese Reihenfolge stimmt mit der von uns für die Abbaugeschwindigkeit durch Menschenblut angegebenen überein. Menschliche und tierische Blutzellen wei-



Abb. 1.

Abb. 1. Einfluß von Phos auf die Milchsäurebildung (2 Std) aus Glucose, Fructose und Mannose durch menschliche Erythrocyten. — Phos-Konzentration: 0,0005 m. Helles Feld: Kontrollen; schraffiertes Feld: Ansätze mit Phos. Mittelwerte aus 8 Versuchen.

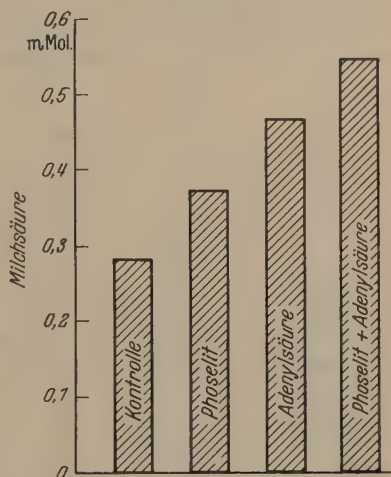


Abb. 2.

Abb. 2. Einfluß von Phos und Muskeladenylsäure (additive Steigerung) auf die Glykolyse menschlicher roter Blutzellen. — Konzentration von Phos und Muskeladenylsäure: 0,001 m.

Versuchsdauer: 150 min. Mittelwerte aus 14 Versuchen.

sen demnach hinsichtlich der Phosphorylierung von Hexosen Merkmale auf, die sich stark von dem Verhalten anderer Organsysteme^{25, 12} und der Heie² unterscheiden. — Versuche mit Galaktose als Substrat werden hier nicht wiedergegeben, in 8 Versuchen wurde aus Galaktose nur 0,34 Millimol Milchsäure gebildet (Beimengungen abbaufähiger Zucker?), offenbar enthalten rote Zellen keine oder kaum nachweisbare Mengen Galaktokinase^{6, 7, 43, 45}.

MAD steigert als Phosphatacceptor die Glykolyse (Abb. 2). Dieser Befund zeigt, daß die Konzentration des Adenylsäuresystems in roten Zellen für die Glykolyse nicht optimal ist. Der Mechanismus dieser Aktivierung ist bekannt^{1, 32}: Durch Übernahme von Phosphatgruppen der 1,3-Diphosphoglycerinsäure und der Phosphobrenztraubensäure entsteht aus MAD die ATP, der Phosphatdonator bei der Phosphorylierung der Hexosen. Die Glykolysesteigerung durch Phos addiert sich zu derjenigen der MAD. Die Mittelwerte aus 14 Versuchen, welche der Abb. 2 zugrunde liegen, entsprechen Steigerungen von 33% für Phos, 65% für MAD und 95% für Phos + MAD.

Nach SPICER, HANNA und CLARK³⁹ bilden rote Blutzellen Lactat aus Fumarat. Wie Tab. 2 demonstriert, fehlt in diesem Falle die aktivierende Wirkung von Phos, MAD und ATP. Dieser negative Befund ist für die Klärung des Mechanismus der Phos-Wirkung von Wichtigkeit.

Tabelle 2. *Milchsäurebildung aus Fumarsäure durch rote Blutzellen.*

Lfde. Nr.	Versuchsdauer min	Millimol gebildeter Milchsäure			
		Kontrolle	Phos 0,0005 m	Adenylsäure 0,0005 m	Adenosintriphosphors. 0,0005 m
1	120	1,53	1,59	1,81	1,71
2	180	1,82	1,86	2,09	1,79
3	180	1,48	1,67	1,66	1,82
4	180	0,92	1,13	0,92	0,92
5	180	1,23	1,31	1,40	1,30
6	180	1,62	1,71	1,62	1,69
Mittelwerte:		1,43	1,54	1,58	1,54

Nach Abb. 3 wird der Abbau von HMP im Hämolysat durch Phos um 35%, durch ATP um 21%, durch MAD kaum (5%) beschleunigt. Die Milchsäurebildung aus HDP wird durch die genannten Aktivato-

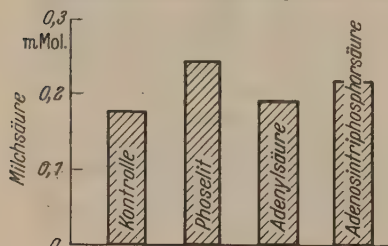


Abb. 3. Einfluß von Phos, Muskeladenylsäure und Adenosintriphosphorsäure (Konzentration jeweils 0,0005 m) auf die aus Hexose-6-phosphat im Gefrierhämolysat in 3 Std gebildete Milchsäuremenge. Mittelwerte aus 8 Versuchen.

ren nicht beeinflußt. Nicotinsäureamid (0,0002 m) steigerte unter den gleichen Bedingungen die Lactatbildung um durchschnittlich 17% (Tab. 3).

Rote Blutzellen enthalten wie andere Gewebe ein Enzym, welches nach Zerstörung der Zellstruktur (Hämolyse) die Cozymase (Diphosphopyridinnucleotid) unter Freisetzen von Nicotinsäureamid abbaut. Diese Pyridinnucleotidase^{13, 21, 23, 26, 31} wird durch Nicotinsäureamid spezifisch gehemmt^{27, 31, 37, 44}.

Tabelle 3. *Milchsäurebildung aus Hexosediphosphat im Gefrierhämolysat.*

Lfde. Nr.	Kontrolle	In 3 Std gebildete Milchsäure in Millimol		
		Phos 0,0005 m (vor dem Gefrieren zugesetzt)	Phos 0,0005 m (nach dem Gefrieren zugesetzt)	Nicotinsäureamid 0,0002 m
1	3,00	2,55	2,39	3,98
2	3,50	3,39	3,61	3,94
3	3,11	3,55	3,61	4,11
4	3,94	3,22	3,77	3,55
5	3,55	3,77	3,94	4,61
6	3,62	3,47	3,50	4,12
Mittelwerte:		3,45	3,47	4,04

Abb. 4 zeigt, daß das Optimum der Konzentration von Nicotinsäureamid bei 0,01—0,005 m liegt, also tiefer als bei anderen Organsystemen. Die Hemmung der Glykolyse durch höhere Konzentrationen Nicotinsäureamid möchten wir mit FEIGELSON, WILLIAMS und ELVEHJEM¹⁴ als „product inhibition“ erklären, d. h. als eine kompetitive Verdrängung der Cozymase vom Apoenzym durch Nicotinsäureamid. Die Konzentration der Cozymase ist unter den gewählten Bedingungen der limitierende Faktor der glykolytischen Aktivität. Wenn hier erwähnt wird, daß unter Bedingungen, unter denen Nicotinsäureamid die glykolytische Aktivität erhielt, Phos unwirksam war, so beweist dies, daß Phos die Oxydoreduktionsphase der Glykolyse und auch die Wirkung der Pyridinnucleotidase nicht beeinflusst.

B. Versuche mit Kathepsin.

Die Wirkungen von Phos im Kohlenhydratstoffwechsel ließen es aussichtsreich erscheinen, die Untersuchungen auf den Eiweißstoffwechsel auszudehnen. Wir prüften zunächst den Einfluß auf die gewebs-eigene Proteinase Kathepsin.

Als Fermentquelle benutzten wir ein käufliches Präparat (200 mg) oder ein im Institut hergestelltes Präparat aus Rinderleber. Als Substrat wurde gekochtes, fein zerteiltes Hackfleisch (5 g) oder Casein

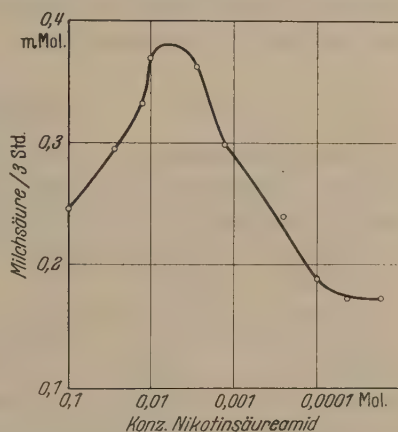


Abb. 4. Hemmung der Pyridinnucleotidase menschlicher roter Blutzellen durch Nicotinsäureamid. — Der Ansatz wurde *ohne Substrat* 3 mal gefroren und anschließend 3 Std bei 37° C inkubiert. Nach dieser Zeit wurde Hexosediphosphat als Substrat zugegeben. Die nach weiteren 3 Std gebildete Milchsäuremenge gilt als Maß der Nucleotidasehemmung durch Nicotinsäureamid und ist gegen die Konzentration von Nicotinsäureamid in der Abbildung eingetragen. Optimale Konzentration: 0,01—0,005 m. Mittelwerte aus 10 Versuchen.

Tabelle 4. Hemmung der Kathepsinaktivität durch Phos.

Lfde. Nr.	Zeit Std	Millimol säurelöslicher Stickstoff			
		Kontrolle	0,01 m Phos	0,005 m Phos	0,002 m Phos
1	2	11,2	7,1	6,8	7,3
	4	11,3	7,5	7,9	7,2
	8	12,1	9,5	7,9	7,5
2	2	2,4	1,4	0,4	0,7
	4	6,3	6,1	5,9	4,6
3	2	4,4	1,8	1,5	1,3
	4	4,7	1,9	1,5	1,5
	24	6,1	2,2	1,9	1,8
4	2	6,1	4,2	4,4	—

(2 cm³ gesättigte Lösung) verwandt. Die Ansätze enthielten außerdem 50 cm³ 0,1 m Acetatpuffer pH 4.5 und 5 cm³ einer 1%igen Lösung von Cystein-HCl. Phos wurde in wäßriger Lösung zugegeben, mit destilliertem Wasser wurde auf ein Gesamtvolumen von 62 cm³ aufgefüllt. Die Wirksamkeit des Enzyms wurde durch Bestimmung des in der Zeiteinheit freigesetzten säurelöslichen Stickstoffs nach Abzug eines Leerwertes ermittelt.

Bei 7 von insgesamt 8 Versuchen zeigte sich eine teilweise erhebliche Hemmung der Kathepsinaktivität durch Phos. Eine Abhängigkeit von der Phoskonzentration war innerhalb der gewählten Konzentrationsbereiche nicht festzustellen (Tab. 4).

Diskussion.

Unsere Untersuchungen belegen, daß Phos die Milchsäurebildung aus Glucose, Mannose und Fructose durch menschliche rote Blutzellen erheblich steigert. In Hämolysaten wird die Lactatbildung aus HMP aktiviert. Nicht beschleunigt hingegen wird die Milchsäurebildung aus Fumarat (intakte Zellen) und HDP (Hämolysat). Phos aktiviert also nur dann, wenn das Substrat vor dem Abbau phosphoryliert wird. Wir folgern hieraus, daß Phos die Hexokinase der roten Zellen aktiviert. Weiter können wir annehmen, daß die Hexokinase der roten Zellen^{33, 40} wie die Hexokinase des Zwerchfells der limitierende Faktor der Glukoseutilisation ist²⁴. Hinsichtlich des Mechanismus dieser Aktivierung liegt es nahe, an die reduzierenden Eigenschaften von Phos zu denken und an die Möglichkeit einer Aktivierung der am Zuckerumsatz beteiligten SH-Enzyme^{11, 18, 20, 35, 41, 42}. Doch würde dieser Möglichkeit einer Deutung die Hemmung des SH-Enzyms Kathepsin widersprechen. —

Auffälligerweise aktivieren MAD und ATP die Lactatbildung nur dann, wenn auch Phos die Glykolyse beschleunigt. Besonders wichtig erscheinen die Ergebnisse der Abb. 3: Die additive Wirkung von Phos und MAD kann nur so erklärt werden, daß einmal die Hexokinase (bei Zusatz von MAD) und einmal die Konzentration des Adenylsäuresystems (bei Zusatz von Phos) der limitierende Faktor der Glykolyse ist. Dem gesteigerten Zuckerabbau parallel läuft ein erhöhter Schwund von anorganischem Phosphor. Wie orientierende Versuche, die in dieser Arbeit nicht wiedergegeben sind, zeigten, ist dies besonders dann der Fall, wenn Phos und MAD gleichzeitig in den Ansätzen anwesend sind. Die „assimilatorische“ Wirkung von Phos dokumentiert sich in unseren Systemen also durch eine an die Glykolyse gekoppelte Synthese von energiereichen Phosphatverbindungen. Die Hemmung der Kathepsinaktivität *in vitro* erfordert weitere Untersuchungen über den endogenen Eiweißabbau *in vivo* unter der Einwirkung von Phos (N-Bilanz, Grundumsatz). Es liegt nahe, die den Stoffansatz begünstigende Wirkung von Phos mit unseren *in vitro*-Versuchen in Zusammenhang zu bringen.

Zusammenfassung.

1. α -oxybenzylphosphinige Säure (0,001—0,0005 m), Muskeladenylsäure und Adenosintriphosphorsäure steigern die Milchsäurebildung menschlicher roter Blutzellen aus Glucose, Mannose, Fructose und Hexose-6-phosphat (Hämolysat). Die Aktivierung durch Phos beträgt im Mittel für Glucose 40%, Mannose 37%, Fructose 48% und Hexose-6-phosphat 35%.

2. Die Lactatbildung aus Furmarat (intakte Zellen) und Hexose-1,6-diphosphat (Hämolysat) wird durch die genannten Stoffe unter sonst gleichen Bedingungen nicht beschleunigt.

3. Die Wirkungen der α -oxybenzylphosphinigen Säure und der Muskeladenylsäure verhalten sich additiv.

4. Die Oxydoreduktion der Glykolyse und die Aktivität der Pyridinnucleotidase werden durch α -oxybenzylphosphinige Säure nicht beeinflusst. Das Optimum der Konzentration von Nicotinsäureamid zur Hemmung der Pyridinnucleotidase liegt bei 0,01—0,005 m (menschliche rote Blutzellen).

5. Die Aktivität von Kathepsin wird durch α -oxybenzylphosphinige Säure gehemmt.

Literatur.

- ¹ BARRENSCHEEN, H. K., u. B. VASARHELYI: *Biochem. Z.* **230**, 330 (1931). —
- ² BERGER, L., M. L. SLEIN, S. P. COLOWICK and C. F. CORI: *J. Gen. Physiol.* **29**, 379 (1946). — ³ BERNHEIM, F.: The interaction of drugs and cell catalysts. Burgess Publ. Co. 1942. — ⁴ BLUM, F.: *Helvet. physiol. Acta* **4**, 43 (1946). — ⁵ BLUM, F., et R. SCHMID: *Helvet. physiol. Acta* **8**, 272 (1950). — ⁶ CAPUTTO, R., L. F. LELOIR, C. E. CARDINI and A. C. PALADINI: *J. of Biol. Chem.* **184**, 333 (1950). — ⁷ CAPUTTO, R., L. F. LELOIR and R. E. TRUCCO: *Enzymologia* **12**, 350 (1948). — ⁸ CHISTENSEN, W. R., C. H. PLIMPTON and E. G. BALL: *J. of Biol. Chem.* **180**, 791 (1949). — ⁹ CLARK, A. J.: The mode of action of drugs on cells. F. Arnold and Co. 1933. —
- ¹⁰ CONWAY, E. J., and E. O'MALLEY: *Biochemic. J.* **36**, 655 (1942). — ¹¹ CORI, C. F., G. T. CORI and A. A. GREEN: *J. of Biol. Chem.* **151**, 39 (1943). — ¹² CORI, G. T., and M. W. SLEIN: *Fed. Proc.* **6**, 245 (1947). — ¹³ v. EULER, H., u. H. HEIWINKEL: *Naturwiss.* **25**, 269 (1937). — ¹⁴ FEIGELSON, Ph., J. N. WILLIAMS and C. A. ELVEHJEM: *J. of Biol. Chem.* **189**, 361 (1951). — ¹⁵ FUCHS, H. J.: *Z. physiol. Chem.* **221**, 271 (1933). — ¹⁶ FUCHS, H. J., u. J. BRÜGGEMANN: *Z. physiol. Chem.* **225**, 35 (1934). — ¹⁷ GEMMILL, C. L.: *Biochim. et Biophysica Acta* **4**, 138 (1950). —
- ¹⁸ GILL, D. M., and H. LEHMANN: *Biochemic. J.* **33**, 1155, 1241 (1939). — ¹⁹ GREEN, D. E.: *Advanc. Enzymol.* **1**, 177 (1947). — ²⁰ GRIFFITHS, M.: *Arch. Biochem.* **20**, 451 (1949). — ²¹ HANDLER, P., and J. R. KLEIN: *J. of Biol. Chem.* **143**, 49 (1942); **144**, 453 (1942). — ²² HINSBERG, K., u. K. LANG: *Medizinische Chemie*. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1951. — ²³ JANDORF, B. J.: *J. of Biol. Chem.* **150**, 89 (1943). — ²⁴ KRAHL, M. E., and C. F. CORI: *J. of Biol. Chem.* **170**, 607 (1947). —
- ²⁵ KUNITZ, M., and M. R. McDONALD: *J. Gen. Physiol.* **29**, 393 (1945/46). —
- ²⁶ LENNERSTRAND, Å.: *Ark. Kemi, Mineral. Geol.* **14B**, No. 1 (1940); zit. nach F. SCHLENK, F. F. NORD u. C. H. WERKMAN: *Advanc. Enzymol.* **5**, 207 (1945). —
- ²⁷ LEUTHARDT, F., et J. MAURON: *Helvet. physiol. Acta* **6**, 836 (1948). — ²⁸ LEUTHARDT, F., et E. TESTA: *Helvet. chim. Acta* **33**, 1919 (1950); **34**, 931 (1951). —

Helvet. physiol. Acta 8, C 67 (1950). — ²⁹ LIEB, H., u. M. K. ZACHERL: Z. physiol. Chem. **211**, 211 (1932). — ³⁰ LOEBEL, R. O.: Biochem. Z. **161**, 219 (1925). — ³¹ MANN, P. J. G., and J. H. QUASTEL: Biochemic. J. **35**, 502 (1941). — ³² MEYERHOF, O.: Biol. Symposia **5**, 141 (1941). — ³³ MEYERHOF, O.: Biochem. Z. **246**, 249 (1932). — ³⁴ McELROY, W. D.: Quart. Rev. Biol. **22**, 25 (1947). — ³⁵ NAJJAR, V. A.: J. of Biol. Chem. **175**, 281 (1948). — ³⁶ PARNAS, J. K., u. R. WAGNER: Biochem. Z. **125**, 253 (1921). — ³⁷ POTTER, V. R.: J. of Biol. Chem. **165**, 311 (1946). — ³⁸ SPICER, S. S., and A. M. CLARK: J. of Biol. Chem. **179**, 987 (1949). — ³⁹ SPICER, S. S., C. H. HANNA and A. M. CLARK: J. of Biol. Chem. **177**, 217 (1949). — ⁴⁰ SPECK, J. F., and E. A. EVANS: J. of Biol. Chem. **159**, 71 (1945). — ⁴¹ SUTHERLAND, E. W.: J. of Biol. Chem. **180**, 1279 (1949). — ⁴² SUTHERLAND, E. W., T. POSTERNAK and C. F. CORI: Fed. Proc. **8**, 258 (1949). — ⁴³ TRUCCO, R. E., R. CAPUTTO, L. F. LELOIR and N. MITTELMAN: Arch. Biochem. **18**, 137 (1948). — ⁴⁴ UTTER, M. F., H. G. WOOD and J. M. REINER: J. of Biol. Chem. **161**, 197 (1945). — ⁴⁵ WILKINSON, J. F.: Biochemic. J. **44**, 460 (1949).

Dr. FR. BRUNS, Düsseldorf,
Institut für Physiologie und Biochemie der Medizinischen Akademie.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Graz
(Vorstand: Prof. Dr. H. F. HÄUSLER).

Magnesiumnarkose am Moorkarpfen.

Von

E. PFEIFER.

(Eingegangen am 7. April 1952.)

Seit der oft zitierten Entdeckung der Magnesiumnarkose von MELTZER und AUER¹ haben sich viele Arbeiten mit deren näherer Analyse befaßt. Während die meisten Versuche an Warmblütern durchgeführt wurden, liegen auch mehrere Veröffentlichungen über die Magnesiumwirkung an Kaltblütern vor, die ja auch von den genannten Autoren zuerst an Wassertieren beobachtet wurde.

Schon vorher hatte TULLBERG² beobachtet, daß beim Frosch gleichzeitig mit der zentralen Wirkung eine periphere curareartige Lähmung einhergeht, und Zoologen³ haben seit längerem kleine Tiere zur Fixierung in natürlicher Stellung mit Magnesiumsalzen gelähmt. Dann fanden PIC und Mitarbeiter⁴, daß der Strychnintetanus am Frosch durch Magnesiumsalze aufgehoben bzw. verhindert wird, und KOFLER und FISCHER⁵ konnten am Frosch mit peroral verabreichtem Magnesiumsulfat durch Permeabilitätssteigerung mittels Saponin eine Narkose erzeugen, die durch Calciumchlorid wenigstens vorübergehend aufhebbar war. Schließlich haben ESSEN⁶ und besonders CLOETTA und Mitarbeiter⁷ am Kaltblütermuskel den Wirkungsmechanismus der peripheren Magnesiumwirkung näher analysiert.

Die wenigen bisher an Fischen^{8,9} unternommenen Versuche mit Magnesiumsalzen dienten einer anderen Fragestellung. Aber gerade Fische bieten neben der Möglichkeit parenteraler Applikation als Wassertiere Besonderheiten, die sie zum Studium der pharmakologischen Wirkung der in Betracht kommenden gut wasserlöslichen Magnesiumsalze sehr geeignet erscheinen lassen. Zudem liegen bereits wertvolle Angaben von BLUME¹⁰ vor, auf dessen seinerzeitige Anregung die folgende Untersuchung zurückgeht.

Methodik.

Zu den Versuchen wurde der Moorkarpfen (*Carassius vulgaris*) wie in der vorhergehenden Arbeit¹¹ verwendet, auf die auch hinsichtlich der Versuchsanordnung verwiesen sei.

An Magnesiumsalzen wurden $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ verwendet. Ihre Lösung geschah unmittelbar vor dem Versuch in aus dem Hauptaquarium entnommenem Wasser, dessen pH 7,3—7,4 betrug.

Bei den Injektionsversuchen erfolgte die intramuskuläre (0,1—0,3 cm³) in die Rückenmuskulatur. Die supracerebrale Injektion (0,05 cm³) wurde mittels einer 1 mm langen Kanüle in Höhe des vorderen Orbitalrandes vorgenommen, wobei dem Fisch vorher eine Haube aus Gelatine-Tannin¹² aufgesetzt worden war; durch

Blindversuche mit RINGER-Lösung hatten wir uns überzeugt, daß Fische ohne weiteres diese Injektionsart vertrugen, bei der es anfänglich zu einem kurzen Erregungsstadium mit gelegentlicher Seitenlage kam, aus der sich die Tiere jedoch binnen weniger Minuten erholten.

Versuchsergebnisse.

Zunächst wurde das Verhalten der Fische in Magnesiumsulfat- und Magnesiumchloridlösung untersucht. Gleichwie bei den Narkotica und Hypnotika in der vorhergehenden Arbeit¹¹ beobachteten wir auch hier als erstes deutliches Narkosezeichen eine Verzögerung der kompensatorischen Augenbewegung (kA). Andere Symptome wie Fluchtreaktion und Änderungen der Atemfrequenz verliefen zu wechsellvoll, als daß sie genauer hätten definiert werden können. Die Seitenlage trat nur ganz allmählich ein. Ein Exzitationsstadium wurde auch hier nicht beobachtet. Nach Herausnehmen aus der Lösung und Einsetzen in frisches Wasser kam es zu langsamer Erholung, wobei als letztes Zeichen einer Narkose die kA zurückkehrte (vgl. Tab. 1, a und b).

In einer weiteren Versuchsreihe wurde im Sinne von SCHADE¹³ der Einfluß von Natriumchlorid-Zusatz untersucht, das an sich, in der gewählten Konzentration von 0,08 molar, tagelang unbeschadet vertragen wurde. Es zeigte sich hiebei eine Verstärkung sowohl der Magnesiumchlorid- als auch der Magnesiumsulfatwirkung (vgl. Tab. 1, c und d).

Eine Versuchsreihe mit Saponin (Saponinum purissimum Merck, therap. Index beim Moorkarpfen 1:5000, berechnet nach KOFLER¹⁴) sollte zeigen, wie weit es unter dessen Einfluß zu einer Verstärkung der Wirkung kommt. Zu diesem Zwecke wurde das Präparat in der Verdünnung 1 : 50000 dem Bad zugesetzt und es konnte dabei für sämtliche verwendeten Magnesiumsalzkonzentrationen ein wesentlich rascherer Wirkungseintritt festgestellt werden (vgl. Tab. 1, e und f).

Wenn zu den verschiedenen Magnesiumsalzlösungen Saponin und Natriumchlorid gleichzeitig zugegeben wurden, zeigte sich eine weitere Wirkungssteigerung, und zwar additiver Art (vgl. Tab. 1, g und h).

Um zu prüfen, ob es sich tatsächlich um eine spezifische Magnesium-Ionenwirkung handelt, wurden Kontrollversuche mit anderen Kationen durchgeführt. Hierbei zeigten Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Calciumchlorid in 1% iger Lösung auch nach einer Einwirkungszeit von 5 Std keine Wirkung. Hingegen kam es bei den 2% igen Lösungen der erwähnten Salze nach 45 bzw. 30 bzw. 120 min zu einer Herabsetzung und bei Verwendung 5% iger Lösungen nach 5 bzw. 10 bzw. 10 min zur vollständigen Lähmung der kA. Doch führten die 2% igen und 5% igen Salzlösungen außerdem zum Erlöschen der Reflexerregbarkeit sowie der Atmung und die Fische gingen bald darauf zugrunde, wobei Seitenlage meistens schon gleichzeitig mit dem Schwinden der kA eintrat und der Zustand dann nicht mehr reversibel war.

Tabelle 1. *Eintritt (nach Minuten) des Erlöschens der kA bei:*

Konzentration der Lösungen von	0,02 mol	0,04 mol	0,08 mol	0,2 mol
a) MgSO_4	—	—	300	90
b) MgCl_2	—	360	180	20
c) MgSO_4 } + 0,08 mol. NaCl . .	{ —	300	90	30
d) MgCl_2 } + 0,08 mol. NaCl . .	{ —	300	120	15
e) MgSO_4 } + Saponin 1 : 50000 .	{ —	—	120	45
f) MgCl_2 } + Saponin 1 : 50000 .	{ —	240	45	10
g) MgSO_4 } + 0,08 mol. NaCl . .	—	120	45	15
h) MgCl_2 } + Saponin 1 : 50000 .	—	180	45	5

Im Hinblick auf den bei der Magnesiumnarkose bekannten Ionen-antagonismus Ca/Mg wurde schließlich untersucht, ob sich auch beim Fisch die Magnesiumwirkung durch Calciumchlorid aufheben läßt. Dieses wurde entweder zur Lösung zugesetzt oder intramuskulär bzw. supracerebral injiziert. Im ersten Teil dieser Reihe wurden die Fische in 0,08 molare Magnesiumchloridlösung (etwa 1,6% $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) gebracht, bis nach 3 Std die kA aufgehoben war. Wurden die Fische dann in eine 0,18 molare Calciumchloridlösung (etwa 2% CaCl_2) gesetzt bzw. Calciumchlorid in dieser Konzentration zur Magnesiumchloridlösung zugefügt, kam es nicht zu einer Herabsetzung der Magnesiumwirkung, sondern die Tiere gingen sogar in beiden Fällen nach ungefähr 1 Std ein, während Kontrollfische in Magnesiumchlorid allein 3—4 Std länger lebten und Tiere, welche nach Lähmung der kA wiederum in frisches Wasser kamen, sich innerhalb von 2 Std vollkommen erholten. Da die angegebenen Calciumkonzentrationen verhältnismäßig hoch waren, wurden weitere Versuche mit 0,13 und 0,09 molaren Lösungen durchgeführt, doch kam es auch hierbei zu keiner Aufhebung der Magnesiumwirkung. Ferner wurden aus der Überlegung heraus, daß die Resorptionsverhältnisse durch das Kiemenepithel nicht zur Untersuchung der Wechselwirkung Ca/Mg geeignet sein könnten, die entsprechenden isotonen Lösungen *intramuskulär* injiziert. Bei Injektion von isotoner Magnesiumsulfatlösung (etwa 0,17 molar) erlosch die kA bei 0,1 und 0,2 cm^3 innerhalb von 30 min und bei 0,3 cm^3 innerhalb von 10 min; bei analogen Injektionsmengen isotoner Magnesiumchloridlösung (etwa 0,08 molar) kam es zum Erlöschen der kA nach 60 bzw. 45 bzw. 10 min. Die Wirkung trat demnach bei größeren Mengen rascher ein, die Dauer der Wirkung betrug 5—6 Std, in allen Fällen kam es anschließend zur Erholung. Gerade bei den Injektionsversuchen zeigte sich eine ausgeprägte Lähmung der kA, ohne daß andere Symptome erkennbar waren. Isotone Natrium-, Kalium- oder Calciumchloridlösungen führten in den gleichen Mengen (0,1, 0,2, 0,3 cm^3) zu keinerlei Zeichen einer Schädigung. Wenn Calciumchlorid zusammen mit den Magnesiumsalzen

injiziert wurde, konnte keine Aufhebung der Magnesiumnarkose erzielt werden, sondern es kam auch hier zu einer Wirkungssteigerung der Magnesiumsalze. In einigen Versuchen wurden die Fische zuerst etwa 3 Std in einer 0,08 molaren Magnesiumchloridlösung belassen, nach welcher Zeit die kA erloschen war, und hierauf wurden 0,2 cm³ einer isotonen Calciumchloridlösung intramuskulär injiziert; auch in diesem Falle kam es nicht zur Aufhebung der Magnesiumwirkung. Des weiteren wurden *supracerebrale* Injektionen isotoner Natrium-, Kalium- und Calciumchloridlösungen sowie von RINGER-Lösung verabreicht, wobei sich folgendes ergab: Bei 0,05 cm³ traten keine deutlichen Erscheinungen irgendwelcher Art auf, lediglich bei Kalium- und Calciumchlorid schien die kA für einige Minuten etwas herabgesetzt. Bei Injektion isotoner Magnesiumsalzlösungen kam es innerhalb 1 Std zu einer völligen Lähmung der kA, welche beim Sulfat 7 Std, beim Chlorid etwa 2 Std anhielt, um dann wieder langsam zurückzugehen. Wenn nach Aufhebung der kA Calciumchlorid intramuskulär injiziert oder die Fische in eine Calciumchloridlösung gesetzt wurden, blieb dies ohne Wirkung auf die gelähmte kA. Von einer zweiten *supracerebralen* Injektion von Calciumchlorid mußte Abstand genommen werden, da die Tiere daran in den meisten Fällen eingingen.

Diskussion.

Magnesiumsalze rufen an Fischen einen Zustand hervor, der hauptsächlich durch eine reversible Herabsetzung bzw. Lähmung der kA gekennzeichnet ist, zu welcher sich in einem vorgeschritteneren Stadium Seitenlage gesellt. Bei intramuskulärer und *supracerebraler* Injektion kommt es vorwiegend zur Lähmung der kA und verhältnismäßig spät zur Einnahme der Seitenlage. Zusatz von Natriumchlorid sowie Erhöhung der Permeabilität durch Saponin führt zu einem rascheren Wirkungseintritt. Eine Lähmung der kA durch andere Salze war stets von anderen Ausfallserscheinungen begleitet und nicht mehr reversibel. Daß es durch Zusatz von Natriumchlorid zu einer Wirkungssteigerung kommt, könnte auf eine Permeabilitätssteigerung zurückzuführen sein, wie sie beispielsweise LOEB und GIES¹⁵ am Fundus heteroclitus nachweisen konnten; bei Magnesiumsulfatlösungen wird zudem in Gegenwart von Chlor-Ionen der Dissoziationsgrad der Sulfat-Ionen zurückgedrängt, was sich mit den Ergebnissen von STARKENSTEIN und HAHNEL¹⁶ deckt.

Die Frage nach dem Wirkungsort des Magnesiums bei der Beeinflussung der kA, d. h. ob es sich um eine zentrale Wirkung oder Blockierung der myoneuralen Verbindungen handelt, kann nicht eindeutig beantwortet werden.

Einerseits wird betont⁶, daß das ZNS des Frosches Magnesium gegenüber besonders empfindlich ist, andererseits wiesen CLOETTA und Mitarbeiter¹⁷ am

Kaninchen und am Frosch eine curareartige Wirkung auf die Muskellendplatte nach, und ENGBAER¹⁸ zeigte durch vergleichende Untersuchungen an verschiedenen Reflexen, daß die periphere Komponente bei der Magnesiumnarkose eine wesentliche Rolle spielt. Für einen zentralen Angriffspunkt sprechen verschiedene Arbeiten^{6, 19, 20-23}, wobei jedoch bisher im Gehirn keine wesentliche Magnesiumanreicherung festgestellt werden konnte²⁴⁻²⁶ und auch eine direkte Einbringung von Magnesiumsalzen in den Infundibularteil keine eindeutige Schlafwirkung erzielen ließ²⁷. Man kann die Magnesiumnarkose wohl am besten als eine Narkose mit gleichzeitiger curareartiger Wirkung bezeichnen²⁸.

Unerwartet war der Befund, daß sich die Magnesiumwirkung am Fisch nicht durch Calciumsalze aufheben ließ, obwohl die Möglichkeit ungenügender Diffusionsverhältnisse der Calciumsalze in unserer Untersuchung durch die verschiedenen Applikationsarten ausgeschlossen werden konnte. Es ist vielleicht vorstellbar, daß der für die Magnesiumnarkose beim Warmblüter so charakteristische Antagonismus Ca/Mg beim Fisch nicht zu beobachten ist, weil die erregende Wirkung des Calciums im ZNS des Fisches einfach fehlt.

Denn nachdem bereits CLOETTA und THOMANN²⁹ die Bedeutung des Calciums für das Zustandekommen des Schlafes erkannt haben, hat DEMOLE³⁰ gezeigt, daß Calcium zentral teils erregend, teils lähmend wirken kann, und YAMAWAKI³¹ gefunden, daß vorderhirnlose Frösche durch Calcium nicht mehr aus dem Magnesiumschlaf erweckt werden können, weil der Angriffsort für die erregende Wirkung des Calciums wegfällt. Wenn SCHÖN und KÖPPEN³² auch bestreiten, daß der Streifenhügel für die erregende Calciumwirkung von Bedeutung ist, so hat der letztere Autor³³, was CLOETTA und Mitarbeiter⁷ später auch für die Peripherie nachweisen konnten, gezeigt, daß zuviel Calcium unter gewissen Bedingungen die Magnesiumwirkung nicht nur nicht aufhebt, sondern sogar verstärken kann. Der mögliche Einwand, daß die Magnesiummenge zu groß war, als daß sie durch entsprechende Calciummengen noch hätte ausgeglichen werden können, ist sicherlich auszuschließen, da wir in zahlreichen Versuchen wechselnde Mengen des einen wie des anderen Ions angewendet haben, ohne daß es auch nur einmal gelungen wäre, die Magnesiumwirkung im geringsten Ausmaß herabzusetzen. Auch ungenügende Diffusionsverhältnisse für Calciumsalze dürften keine Rolle spielen, da es gleichgültig war, ob die Fische in die Lösung eingesetzt oder injiziert wurden. Man könnte höchstens daran denken, daß eine Austauschreaktion zwischen Calcium- und Magnesium-Ionen nicht stattfinden kann, wenn das interzelluläre Phasengrenzflächensystem beim Fisch gegenüber den Verhältnissen beim Warmblüter derart differiert, daß die im Sinne von SEELICH³⁴ zu erwartende Erregung nicht eintreten kann.

Zusammenfassung.

Am Moorkarpfen wird durch Magnesiumsalze in spezifischer Weise ein reversibler Zustand hervorgerufen, der durch Herabsetzung bzw. Lähmung der kompensatorischen Augenbewegung (kA) gekennzeichnet ist. Diese Magnesiumwirkung kann nicht nur durch Einsetzen des Fisches in die entsprechenden Lösungen (besonders unter Anwendung permeabilitätssteigernder Stoffe), sondern auch durch intramuskuläre oder supracerebrale Injektion erzielt werden. Bei anderen Salzen (NaCl,

KCl, CaCl₂) tritt Lähmung der kA erst als Teil einer Allgemeinschädigung auf, die nicht reversibel ist.

Durch Calcium-Ionen kann anders als beim Warmblüter die durch Magnesiumsalze hervorgerufene Lähmung der kA nicht aufgehoben werden.

Literatur.

- ¹ MELTZER, I., u. I. AUER: Zbl. Physiol. **21**, 788 (1907). — ² TULLBERG, T.: Verh. biol. Ver. Stockholm 1891. — ³ LEE u. P. MAYER: Mikroskop. Techn. f. Zoologen 1901. — ⁴ PIC, A. S., S. BONNAMOUR et RAYMOND: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 96 (1921). — ⁵ KOFLER, L., u. R. FISCHER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **130**, 319 (1928). — ⁶ ESSEN, K. W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **159**, 387 (1931). — ⁷ CLOETTA, M., H. FISCHER u. v. d. LOEFF: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **200**, 6 (1942). — ⁸ POWERS, E. B.: Amer. J. Physiol. **55**, 197 (1921). — ⁹ CHIDESTER, F. E.: Amer. Naturalist **56**, 645 (1922). — ¹⁰ BLUME, W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **149**, 186 (1930). — ¹¹ PFEIFER, E., u. H. F. HÄUSLER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **215**, 413 (1952). — ¹² STEINER, J. H.: Tigerstedts Hdb. d. Physiol. Meth. 3/2, 158 (1912). — ¹³ SCHADE, E.: Die Phys. Chem. i. d. Inneren Med., S. 55. Dresden 1923. — ¹⁴ KOFLER, L.: Die Saponine. Wien 1927. — ¹⁵ LOEB, J., u. W. J. GIES: Pflügers Arch. **93**, 246 (1903). — ¹⁶ STARCKENSTEIN, E., u. G. HAHNEL: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **172**, 55 (1933). — ¹⁷ CLOETTA, M., u. H. FISCHER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **158**, 254 (1930). — ¹⁸ ENGBAER, L.: Die Magnesiumnarkose. Stockholm 1948. — ¹⁹ BRINGS, L.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **157**, 364 (1930). — ²⁰ SCHÜTZ, I.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **79**, 285 (1916). — ²¹ BUN-ICHI-HASAMA: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **153**, 291 (1930). — ²² HÖGLER, F., u. F. ZELL: Z. exper. Med. u. Therap. **92**, 22 (1933). — ²³ ITALO, S.: Arch. Farmacol. sper. **47**, 154 (1929). — ²⁴ STRANSKY, E.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **78**, 122 (1914). — ²⁵ SCHÜTZ, J.: Wien. klin. Wschr. **26**, 745 (1913). — ²⁶ MANSFELD, G., u. S. BOSANYI: Pflügers Arch. **152**, 75 (1933). — ²⁷ CLOETTA, M., u. H. FISCHER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **174**, 589 (1934). — ²⁸ WIKI, B., u. M. BÉBOUX: Schweiz. med. Wschr. **10**, 337 (1929). — ²⁹ CLOETTA, M., u. H. THOMANN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **103**, 260 (1924). — ³⁰ DEMOLE, V.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **120**, 229 (1927). — ³¹ YAMAWAKI, S.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **136**, 1 (1928). — ³² SCHÖN, R., u. S. KÖPPEN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **154**, 115 (1930). — ³³ KÖPPEN, S.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **154**, 128 (1930). — ³⁴ SEELICH, F.: Pflügers Arch. **242**, 275 (1940).

Dr. E. PFEIFER, Graz, Pharmacol. Institut der Universität.

Aus dem Physiologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin
und der chirurgischen Klinik des städtischen Krankenhauses Neukölln.

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Kreislaufwirkung von Curarin.

Von

HANS-JÜRGEN STEINKE und GÜNTHER VOGEL.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. April 1952.)

Bei der Einführung des Curarin in die moderne Narkosetechnik haben wir uns zu fragen, ob (wie allgemein angenommen wird) die Kreislaufdynamik gar nicht oder nur wenig beeinflusst wird, oder ob es nicht unter bestimmten Umständen die Kreislaufeinstellung so ändert, daß als Folge ein deletärer Kollaps auftreten kann. Klinische Beobachtungen sowie eigene tierexperimentelle Erfahrungen sprechen in diesem Sinne. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Bedingungen klar herauszuarbeiten, unter denen es zum curarebedingten Kreislaufkollaps kommen kann und den Wirkungsmechanismus des Curarin zu analysieren.

In drei Fällen (zwei Lobektomien, einer Pneumektomie wegen Lungencarcinoms) kam es kurz nach Beginn der Curaresierung aus Gründen, die nicht mit der Operationstechnik zusammenhängen können, zum therapieresistenten Kreislaufkollaps. Der Tod, der trotz mehrstündiger künstlicher Beatmung eintrat, wurde auf eine toxische Wirkung des Curarins zurückgeführt, ohne daß allerdings sichere Beweise für diese Anschauung vorlagen. Die gleichen deletären Symptome zeigten zwei weitere Patienten bei Blasenexstirpationen wegen Blasenkarzinoms und Implantation der Ureteren ins Rectum (COFFEY). In beiden Fällen war je ein Ureter ummauert und funktionsuntüchtig, auf der anderen Seite bestand Hydroureter und Hydronephrose, wobei die Niere zwar geschädigt war, aber intra vitam keine wesentlichen Insuffizienzsymptome gezeigt hatte. Etwa 20 min nach Unterbindung des noch funktionstüchtigen Harnleiters kam es zum akuten Kreislaufkollaps mit Stillstand der bis dahin zwar flachen, aber spontanen und regelmäßigen Atmung. Weder künstliche Beatmung durch den schon präoperativ intubierten Schlauch noch Kreislaufmittel (Cardiazol, Coramin, Lobelin) konnten den letalen Ausgang verhindern. Beide Patienten hatten eine durchschnittliche Menge von 1 E/kg (= 0,15 mg/kg) d-Tubocurarinchlorid und Lachgas erhalten. Die vorhergegangene Herz- und Kreislaufuntersuchung hatte völlig normale Verhältnisse ergeben. Pathogenetisch vermuteten wir, daß der Kreislaufkollaps folgendermaßen erklärt werden könne: Bei der Explantation der Ureteren kommt es aus mechanischen oder reflektorischen Gründen zu einer Verhinderung der renalen Ausscheidung des Curarins, mithin also über längere Zeit zu einer ungewöhnlich hohen Blutkonzentration, als deren Folge ein Kreislaufkollaps auftreten kann.

Bisher ist über die Kreislaufwirkung des Curarins folgendes bekannt. DEL BELLO⁶ fand am nicht narkotisierten Hund bei leichter Curaresierung eine konstante Blutdruck(BD)-senkung sowie eine erhöhte Reizschwelle für den depressorischen

Carotissinusreflex. HEYMANS¹⁶ bestätigt die BD-Senkung nach größeren Dosen Curarin und sah eine Lähmung sämtlicher Kreislaufreflexe am gleichen Versuchstier. EVERETT¹⁰ legte die Head-Drop-Dosis des Curarins beim Kaninchen mit 0,125—0,175 mg/kg fest und beobachtete bei dieser und höheren Dosen einen BD-Abfall. COLE, BARONOVSKY und WANGENSTEN⁵ erzeugten am narkotisierten und künstlich beatmeten Hund einen Kreislaufkollaps mit hohen Dosen Intocostrin wenn sie stoßartig i. v. injizierten, während GROB, LILIENTHAL und HARVEY¹² an Menschen nach therapeutischer Dosis einen Abfall des arteriellen Druckes maßen. Eine genaue Kreislaufanalyse während Curaresierung haben MAURATH¹⁹ und KILLIAN¹⁸ nach den Methoden von BROEMSER und RANKE und WEZLER und BÖGER²⁷ durchgeführt. Danach bleibt die Kreislaufeinstellung nach 1 E/kg Curarin unverändert, bei höherer Dosierung sinken Schlag- und Minutenvolumen bei Ansteigen des peripheren Widerstands ab. Der BD bleibt konstant oder sinkt geringfügig ab, die Herzfrequenz wird vermindert. Eine Beurteilung der Kreislaufage erscheint schwierig, immerhin gewinnt man den Eindruck, als sei die gesamte Kreislaufeinstellung latent labil, so daß sich leichter als beim unbeeinflussten Organismus ein Kollaps entwickeln kann.

Zusammengefaßt läßt sich festhalten, daß bei schneller Zufuhr kleiner bzw. langsamer Zufuhr großer Curaredosen (hohe C.-Blutkonzentration) ein Schock auftreten kann, der wie ein zentral bedingter Kreislaufkollaps imponiert. Daß sich bei verhinderter renaler Ausscheidung eine toxische Blutkonzentration von Curarin entwickeln kann, wird aus der Tatsache verständlich, daß praktisch das gesamte zugeführte Curarin renal ausgeschieden wird. Diese Erfahrung ist an sich nicht neu, denn schon CL. BERNARD¹ und HERMANN¹⁵ haben um die Mitte des vergangenen Jahrhunderts feststellen können, daß die Toxizität des von ihnen benutzten Kalabassencurare nach Unterbindung der Ureteren bzw. der Aa. renales erheblich ansteigt.

Methodik.

An 20 mit Pernocton (ad usum vet. 0,06 g/kg) i. m. narkotisierten Katzen wurde die Wirkung von d-Tubocurarinchlorid auf BD und Atmung bei erhaltener und blockierter renaler Ausscheidung untersucht.

Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 3,0 kg. Der Gang der Operation war folgender: Tracheotomie, Einbinden der Trachealkanüle, Anschluß an die Starlingsche Atempumpe. Darauf wurden beide Vv. iugulares freigelegt und Kanülen eingebunden. Der BD wurde blutig in der A. femoralis über die TRENDLENBURGSche Gegenstromapparat und Quecksilbermanometer auf Rußkymographion registriert, die Registrierung der Atmung erfolgte über eine MAREYSche Kapsel durch die Schwankungen des Trachealseitendruckes. Die Tiefe der Curaresierung wurde durch Bestimmung der Chronaxie des zentralwärts durchtrennten N. femoralis mit der Kondensatormethode gemessen. Wir versuchten den laufenden Wärmeverlust des narkotisierten Tieres durch ständige Wärmezufuhr auszugleichen, jedoch ließ sich nicht in allen Fällen die Rectaltemperatur der Tiere auf dem physiologischen Niveau halten. Es ist selbstverständlich nicht ausreichend, den arteriellen Mitteldruck zu messen, wenn man den Wirkungsmechanismus eines kreislaufaktiven Pharmakons klären will, man muß entweder eine physikalische Kreislaufanalyse (z. B. nach WEZLER und BÖGER²⁷) vornehmen oder mit der REINSchen Thermoströmuhr die Durchblutung verschiedener Kreislaufgebiete gleichzeitig registrieren. Aus tech-

nischen Gründen stand uns jedoch weder die eine noch die andere Methode zur Verfügung, so daß wir uns mit relativ unzugänglichen Methoden begnügen mußten.

Der Hamburger Arzneimittel-Fabrik Dr. Rémy u. Co. sind wir für die lebenswürdige Überlassung einer größeren Menge Curarin HAF (d-Tubocurarinchlorid) zu Dank verpflichtet.

Wir führten 2 Gruppen von Versuchen durch:

1. bei ungestörter renaler Ausscheidung,
2. bei blockierter renaler Ausscheidung.

In beiden Reihen untersuchten wir die respiratorischen und BD-Wirkungen von 1 E/kg und 3 E/kg Curarin i. v. sowie die Antidotwirkung von Eserin und Prostigmin. Ergänzende Versuche betrafen die Bekämpfung des curarebedingten Kreislaufkollapses mit Antistin und den Kreislaufmitteln Cardiazol und Adrenalin.

Daneben liefen noch morphologische makro- und mikroskopische Untersuchungen an Lunge und Nieren, die sich im Laufe unserer Untersuchungen als notwendig erwiesen. Es war möglich, eine ganze Reihe von Einzeluntersuchungen hintereinander an ein und demselben Tier durchzuführen, ein Versuchsschema war: Nach Registrierung aller normalen Ausgangswerte injizierten wir schnell Curarin i. v. und bestimmten bei laufender Registrierung von Atmung und BD die Nervenchronaxie als Maß für die Tiefe der Curaresierung. Dann gaben wir Prostigmin oder Eserin oder warteten, bis die Curaresierung infolge renaler Ausscheidung des C. abgeklungen war (20—30 min). Hierauf erfolgte mediane Öffnung des Abdomens und Ligatur beider Ureteren mit Verschuß des Bauches durch einige Nähte. (Bei schonendem Vorgehen hat weder die Eröffnung des Peritoneums noch die Ureterenligatur einen merklichen Einfluß auf den BD.) Hierauf wurde die vor der Ureterenligatur applizierte Curare- und Eserin- (bzw. Prostigmin-) dosis noch einmal gegeben, BD, Atmung und Chronaxie erneut gemessen und registriert. Sofern der Tod des Tieres nicht spontan im Kollaps eintrat, beendeten wir den Versuch durch intracardiale Chloroforminjektion. Die gewonnenen Kurven wurden umgezeichnet, zum Teil unter Weglassen der uninteressanten Partien, so daß sie im Folgenden schematisiert dargestellt werden.

Ergebnisse.

1. Intakte renale Ausscheidung.

Bei Stoßinjektion von 1 E/kg C. kommt es etwa 10 sec nach Injektionsbeginn zu einer initialen BD-Steigerung für die Dauer von etwa 8—10 sec. Danach fällt der BD etwas unter das Ausgangsniveau, um etwa 30 sec nach der Injektion den Ausgangswert wieder zu erreichen. Nahezu synchron mit dem BD-Anstieg setzt eine mehrere Sekunden dauernde Beschleunigung und Vertiefung der Atmung (vom Typ der Keuch- und Schnappatmung) ein. Werden 3 E/kg C. verabfolgt, dann sieht man im Prinzip die gleichen Funktionsänderungen von BD und Atmung, allerdings ist der BD-Abfall meist stärker ausgeprägt und die Rückkehr auf den alten Wert erscheint verzögert. Es muß jedoch betont werden, daß es in solchen Fällen auch zu einem raschen und tödlich endenden BD-Sturz kommen kann, wie überhaupt die individuelle

Empfindlichkeit der Tiere gegen C. aus uns unbekannten Gründen erheblichen Schwankungen unterliegt. Die initiale Atmungserregung ist nach 3 E/kg stärker ausgeprägt als nach kleinen Dosen und superponiert sich auch einer laufenden künstlichen Beatmung. Die Injektionsgeschwindigkeit spielt insofern eine Rolle, als durch Stoßinjektion kleiner Dosen dieselben Effekte hervorgerufen werden können wie durch langsame (15 sec) dreimal höherer Dosen. Wenn Prostigmin (0,02—0,03 g/Tier) als Antidot des Curare angesprochen werden darf, dann sicher nur hinsichtlich der Wiederherstellung der spontanen Atmung. Eine Aufhebung der

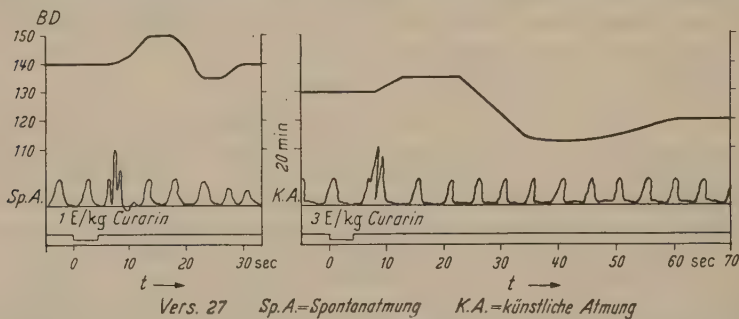


Abb. 1. BD nach 1 E/kg und 3 E/kg Curarin i. v. Initialer BD-Anstieg, späteres Fallen. Im ersten Kurventeil Spontanatmung, später künstliche Atmung. Beachte die Atemregung synchron mit dem BD-Anstieg. BD in mm Hg, Zeit in Sekunden. Schematisierte Kurve. In der 20 minütigen Pause keine Ureterenligatur.

BD-Senkung ist jedenfalls nicht möglich, auch nicht mit höheren Dosen. Diese wirken im Gegenteil toxisch und scheinen das Absinken des BD nur zu fördern (siehe Abb. 1).

2. Blockierte renale Ausscheidung.

Injektion von 1 E/kg Curarin nach beidseitiger Ureterenligatur kann einen steilen BD-Sturz mit letalem Ende bewirken, wobei Eserin (0,002 g je Tier) zwar die Spontanatmung anregt, das Sinken des BD im wesentlichen aber unbeeinflusst läßt. In anderen Fällen macht die gleiche Dosis Curarin zwar eine Apnoe, aber keinen ausgesprochenen BD-Abfall. Hier wirkt Eserin unter gleichzeitigem Auftreten von Vaguspulsen sowohl der Apnoe als auch dem BD-Fallen entgegen und scheint die Wirkung weiterer 3 E/kg C. zu paralysieren. Erst eine nochmalige Injektion von 3 E/kg C. ruft den letal endenden BD-Sturz hervor. Wir hatten aus diesen Versuchen den Eindruck, daß im Tierexperiment Eserin das besser geeignete Antidot gegen die Curarewirkung darstellt, wenn es auch keinesfalls den BD-Effekt des Curarin mit Sicherheit zu beeinflussen vermag. 3 E/kg Curarin ohne jeden Versuch einer therapeutischen Beeinflussung des BD-Sturzes gegeben, führen rasch zum letalen Ausgang des Versuchs. Zusammengefaßt läßt sich bestätigen, daß die den BD

senkende Wirkung des Curarins unter den Bedingungen veränderter renaler Ausscheidung um vieles größer ist als bei intakten Ausscheidungsverhältnissen. Vom Prostigmin sahen wir keinen hemmenden Einfluß auf die BD-Senkung, Eserin konnte in einigen Fällen die BD-Senkung kompensieren, in anderen Fällen erwies es sich als wirkungslos (siehe Abb. 2).

Da in der Literatur mehrfach die Ähnlichkeit zwischen dem Curare- und dem Histaminschock betont und gleichzeitig die Vermutung ausgesprochen wurde, Curaresierung setze Histamin frei, gaben wir bei be-

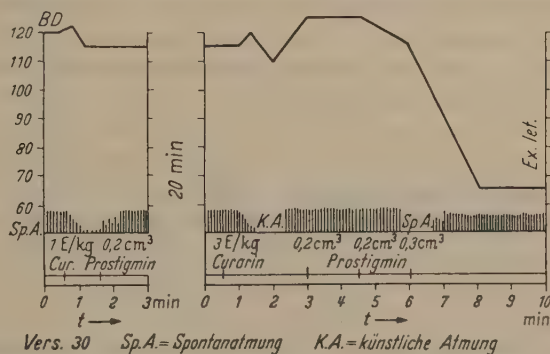


Abb. 2. BD vor und nach beidseitiger Ureterenligatur. Prostigmin (insgesamt 0,07 g) ist zwar imstande, die Spontanatmung anzuregen, kann den letalen BD-Sturz jedoch nicht aufhalten. Zeit in Minuten. Schematisierte Kurve.

ginnendem BD-Abfall in mehreren Versuchen 5–10 mg Antistin i. v. Während die Speichel- und Bronchialdrüsensekretion gehemmt wurde, blieb der BD-Sturz unbeeinflusst, in den meisten Fällen wurde er sogar beschleunigt. Antistin hatte somit am curaresierten Tier den gleichen Effekt, den wir auch am unvorbehandelten Organismus beobachten konnten.

Zur Verhinderung des BD-Sturzes gaben wir in mehreren Versuchen Adrenalin und Cardiazol. Beide repräsentieren blutdrucksteigernde Pharmaka ganz verschiedenen Wirkungsmechanismus'. 0,1 mg Adrenalin steigerte bei intravenöser Zufuhr sofort den mittleren BD des curaresierten Tieres um 40–60 mm Hg, jedoch nur für wenige Minuten. 0,01 g Cardiazol (0,1 cm³) steigerte den BD nicht so stark wie Adrenalin, zeigte aber länger anhaltende Plateauwirkung. Die nach der gleichen Menge Cardiazol sonst auftretenden Krämpfe kamen durch die Curaresierung nicht zur Ausbildung. Nach Vergleichen am nicht curaresierten Tier hatten wir den Eindruck, daß die gleiche Menge Cardiazol nach Curarin den BD weit weniger steigert als vorher.

Von Seiten des Respirationstraktes beobachteten wir nach längerer Curaresierung mit kleinen bzw. kürzerer mit hohen Dosen eine reichliche

Sekretion von dünnflüssigem Schleim in den Luftwegen. Sie konnte so stark sein, daß die oberen Luftwege verlegt wurden. Mit zunehmender Curaresierung reichten der Hub und Druck der Atempumpe nicht mehr aus, um eine genügende Durchlüftung der Lunge zu gewährleisten. Die Ursache des höheren Widerstandes kann nur in einer Vergrößerung des elastischen Widerstands der Lunge liegen. Die registrierten höheren Atemschwankungen sind als Ausdruck der Zunahme des trachealen Seitendrucks zu deuten. So sprechen unsere Befunde entweder für eine Verengung sämtlicher Luftwege, wie wir sie vom Krampf der Bronchialmuskulatur her kennen, oder für das Auftreten von Atelektasen. Sowohl die vermehrte Sekretion der Bronchialschleimhaut, die autopsisch gesichert wurde, als auch die Erhöhung des elastischen Widerstands der Lunge traten bedeutend eher und intensiver bei blockierter renaler Ausscheidung auf. Die makroskopische Besichtigung der sofort postmortal entnommenen Lungen ergab denn auch neben emphysematösen Randbezirken (künstliche Beatmung!) atelektatische Gebiete, deren Lokalisation keiner Gesetzmäßigkeit zu unterliegen schien und in deren Nachbarschaft sich punktförmige bis konfluierende subpleurale Blutungen befanden. Morphologische pulmonale Veränderungen dieser Intensität (ausgenommen das Randemphysem) haben wir in früheren Versuchen bei künstlicher Beatmung ohne Curarin (unveröffentlicht) nicht gesehen.

Die histologische Beurteilung (O.-A. Dr. WAGNER, Path. Inst. Städt. Krankenhaus Neukölln II) bestätigt im wesentlichen den makroskopischen Befund: „Aus zahlreichen Katzenlungen wurde je ein H.-E.-gefärbter Schnitt untersucht, dabei die Entnahmestelle im Bereich makroskopisch vermuteter Atelektasen und Blutungen gewählt. In allen Schnitten zeigt sich deutlich teils Atelektase, teils vikariierende Blutung. Hyperämie der Blutgefäße, besonders der atelektatischen Bezirke, zuweilen mit Sero- bzw. Erythrodiapedese. So erklären sich auch die makroskopisch als subpleurale Blutungen imponierenden kleinen Stellen. In einzelnen Abschnitten periarterielle Blutungen in das Alveolargerüst bei sehr stark ödematös gelockerter Adventitia.“

Ein unfreiwilliges Experiment stützt unsere Ergebnisse über die Curarewirkung bei Ureterenligatur von einer anderen Seite her. In einem (zunächst als mißlungen angesehenen) Versuch kam es bereits nach 1 E/kg Curarin zu einem raschen und letal endenden BD-Sturz, den wir uns nicht erklären konnten. Die Autopsie ergab große gelbliche Nieren, so daß wir makroskopisch und im Parenchymschnitt den Eindruck einer Lipoidnephrose hatten. Die histologische Untersuchung am H.-E.- und Sudangefärbten Schnitt (O.-A. Dr. WAGNER) ergab: „Elektive mittel- bis grobtropfige Verfettung der Tubuli contorti mit Schwellung der Tubulusepithelien und Eiweißabscheidung in die Lumina. HENLESche Schleifen und Sammelröhren sind dabei kaum betroffen. Keine krankhaften Veränderungen an den Glomeruli. Keine entzündlichen Infiltrate. Kein Anhalt für eine Gefäßwanderingkrankung. Der Befund entspricht einer hochgradigen Nephrose (Lipoidnephrose ?).“

Diskussion.

Als Ursache für das Zustandekommen der BD-Senkung kommen vor allem 2 Mechanismen in Frage: 1. Das Nachlassen des Muskeltonus¹⁰ und 2. Vasomotorenlähmung durch Blockade zentraler oder peripherer sympathischer Synapsen. Daß ein so katastrophal verlaufender Kreislaufkollaps die Folge eines Schwundes des peripheren Muskeltonus sein könnte, erscheint wenig wahrscheinlich. Deshalb muß diskutiert werden, ob C. unter bestimmten Umständen das Vasomotorenzentrum lähmen kann. Da die Impulse beim Carotissinusreflex über das Vasomotorenzentrum als Reflexzentrum laufen, könnte dessen Abschwächung unter Curarin⁶ als zentrale Lähmung gedeutet werden. Auch die Befunde HEYMANS¹⁶ lassen sich auf ähnliche Weise erklären.

Einen eindeutigen Beweis für die Tatsache, daß Curarin in genügend hoher Konzentration zentrale Synapsen lähmen kann, erbrachten OSTOW und GARCIA²². Sie zeigten nämlich, daß bei Reizung peripherer sensibler Nerven die Erregungsleitung an corticalen und subcorticalen Synapsen unter Curarin gehemmt ist, und zwar die der Synapsen der sensorischen zentripetalen Bahnen eher als die der motorischen zentrifugalen. Im EEG der Katze ergibt sich zudem eine deutliche Verminderung der Spontanaktivität der Rinde. Dabei sind die für die Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung benötigten Curarekonzentrationen weit höher als die zur Erzeugung eines neuromuskulären Blocks notwendigen. Demgegenüber fanden allerdings SALAMA und WRIGHT²⁴ bei direkter intracisternaler oder intraventrikulärer Applikation von Curarin eine deutlich erregende Wirkung sowohl auf das Atem- als auch auf das Vasomotorenzentrum. Aus allgemeinen pharmakologischen Gründen scheint uns dieser Befund indessen nicht im Gegensatz zu den oben mitgeteilten zu stehen. Wahrscheinlicher als die Blockade zentraler Synapsen ist indessen die Unmöglichkeit der Erregungsübertragung an sympathischen Synapsen, für die es eine Reihe nicht zu übersehender Befunde gibt (^{4, 9, 14, 17, 21}).

Wir halten es jedenfalls für äußerst wahrscheinlich, daß ein Pharmakon, das die motorische Endplatte blockieren kann (und zwar durch deren direkte Depolarisation¹¹), auch imstande ist, andere Synapsen zu lähmen. Die Ähnlichkeiten der Funktion der motorischen Endplatte⁷ mit der anderer Synapsen²⁵ sind so groß, daß man die motorische Nervenendplatte geradezu als periphere Synapse ansprechen kann⁸. Wie neigen daher zu der Ansicht, daß Curarin dadurch einen Kreislaufkollaps bewirkt, indem es sympathische Synapsen und möglicherweise (bei genügend hoher Konzentration), auch zentrale lähmt.

Die Aufmerksamkeit des Klinikers im Rahmen des Antidotproblems richtet sich vorwiegend auf die atemanregende Wirkung des betreffenden Pharmakons. Nach MAURATH¹⁹ und KILIAN¹⁸ läßt sich aber auch die nach Curarisierung veränderte Kreislaufeinstellung durch Prostigmin wieder normalisieren. Unsere Erfahrungen über die bessere Wirksamkeit von Eserin gegenüber Prostigmin gleichen denen MCINTYRES²⁰. Soweit es sich um eine Verhinderung des Kreislaufkollaps handelt, zeigt die Eserinwirkung ebenso große individuelle Schwankungen wie die

Curarempfindlichkeit selbst, aber es gibt doch offensichtlich Fälle, in denen durch vorherige Eserinwirkung der mit Sicherheit zu erwartende Curarekollaps verhindert wird. Der Cardiazoldosierung sind am curaresierten Tier keine so engen Grenzen gezogen wie am unvorbehandelten Organismus, da auch bei hohen Dosen der typische Cardiazol-Krampf sich nicht entwickeln kann. Wir erhielten jedoch auch bei hoher Dosierung, die am unvorbehandelten Tier erfahrungsgemäß eine viel größere BD-Steigerung gemacht hätte, nur einen relativ geringen Anstieg. Das Adrenalin, dessen Angriffspunkte am Herzen selbst und an der Gefäßmuskulatur liegen, kann dagegen voll zur Wirkung kommen. Da Cardiazol offensichtlich nicht stark wirkt, aber eine (wenn auch geringe) langdauernde BD-Steigerung macht, ließe sich versuchen, therapeutisch zentral und peripher vasoaktive Substanzen zu geben, deren Wirkungen sich glücklich ergänzen.

Die Steigerung der Toxizität des Curarin bei Verhinderung der renalen Ausscheidung spricht dafür, daß Curarin praktisch nur renal ausgeschieden werden kann, mag daneben auch noch ein gewisser entgiftender Einfluß der Leber²³ oder anderer Organe außer Leber und Nieren¹⁰ bestehen. Aus diesem spezifischen Ausscheidungsmechanismus wird der Curarekollaps nach beidseitigem Ureterenverschluß, d. h. bei einer Anurie aus mechanischer Ursache heraus verständlich. Eine wenigstens vorübergehende Anurie kann jedoch auch auf reflektorischem Wege beim Ziehen oder auch Dehnen von Blase oder Ureteren^{2, 3, 13, 26} erzeugt werden, was bei Operationen am Urogenitaltrakt sicher ein häufiges (und nicht immer bemerktes) Vorkommnis ist. Erst kürzlich hat WINTER²⁸ an unserem Institut diese Möglichkeiten systematisch untersucht und gefunden, daß vorherige Novocainisierung in den Gebieten, in denen gearbeitet wird, geeignet ist, die sonst auftretende etwa $\frac{1}{2}$ —1stündige reflektorische Anurie zu verhindern. Unsere Befunde lehren also für die Praxis, daß wegen der Gefahr eines renalen Ausscheidungsstops (und damit wegen der Gefahr einer zu hohen Curare-Blutkonzentration über zu lange Zeit) bei gewissen urologischen Operationen Curare nicht angewandt bzw. nur in Verbindung mit ausreichender lokaler Novocainisierung angewandt werden sollte. Auf jeden Fall dürfen wir auf die Wichtigkeit einer intakten Nierenfunktion in allen jenen Fällen hinweisen, in denen Curarin benutzt werden soll. Eine vorherige Nierenfunktionsprüfung erscheint dann als wesentliche Forderung.

Zusammenfassung.

Ausgehend von klinischen Beobachtungen über gesteigerte Toxizität des Curarin unter bestimmten Umständen wird die Frage experimentell bearbeitet, welche Kreislaufwirkung das Curarin bei blockierter renaler Ausscheidung hat.

Es wird gezeigt, daß nach Ureterenligatur schon nach kleinen Curarindosen ein Kollaps auftreten kann, der also durch Synapsenlähmung entstanden gedeutet wird.

Als Antidot ist Eserin dem Prostigmin überlegen, beide sind jedoch als zuverlässige Pharmaka zur Bekämpfung des Kollapses ungeeignet. Auf Grund experimenteller Befunde und theoretischer Erwägungen wird als Mittel zur Steigerung des im Kollaps gesunkenen BD ein peripher angreifender Stoff (Adrenalin oder Arterenol) empfohlen. Der Curarinkollaps ist durch Antistin nicht zu beeinflussen, die BD-Senkung kann demnach nicht auf eine Histaminausschüttung zurückgeführt werden.

Bronchospasmen, Bronchialsekretion, Atelektasen und Blutungen gehören zum Bild der ausgeprägten Curarewirkung. Sie sind nach Verhinderung der renalen Ausscheidung deutlich verstärkt.

Wegen der Bedeutung einer intakten renalen Ausscheidungsfähigkeit zur Vermeidung des möglichen Curarinkollapses in der Praxis wird an-geraten, vor jeder Curarinanwendung eine Nierenfunktionsprobe zu machen.

Literatur.

- ¹ BERNARD: Revue de cours scientifiques Nr. 11, 1865. — ² BIETER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 792 (1929). — ³ BRADFORD: J. of Physiol. **10**, 358 (1888). — ⁴ BROWN und FELDBERG: J. of Physiol. **86**, 10, (1936). — ⁵ COLE, BARONOVSKY und WANGENSTEN: Surg. etc. **21**, 881 (1947). — ⁶ DEL BELLO: Ann. ital. Chir. **26**, 18 (1949). — ⁷ ECCLES: Erg. Physiol. **38**, 339 (1936). — ⁸ EICHLER: Z. Biol. **99**, 243 (1939). — ⁹ ERDMANN und MERCKER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **214**, 455 (1952). — ¹⁰ EVERETT: J. of Physiol. **92**, 236 (1948). — ¹¹ FELDBERG: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **212**, 64 (1950). — ¹² GROB, LILIENTHAL und HARVEY: Bul. Hopkins Hosp. **80**, 299 (1947). — ¹³ GRUBER: Physiologic. Rev. **13**, 497 (1933). — ¹⁴ GUYTON und REEDER: J. Pharmacol. a. exper. Therap. **98**, 188 (1950). — ¹⁵ HERMANN: Arch. Anat. u. Physiol. **1867**, S. 64. — ¹⁶ HEYMANS: Arch. néé l. Physiol. **28**, 419 (1948). — ¹⁷ HEYMANS: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. Im Druck. Dtsch. Pharmakologentagung 1951. — ¹⁸ KILLIAN: Dtsch. med. Wschr. **74**, 946 (1949). — ¹⁹ MAURATH: Dtsch. med. Wschr. **75**, 735 (1950). — ²⁰ MCINTYRE: Physiologic. Rev. **27**, 464 (1947). — ²¹ VAN DEN OSTENDE: Arch. int. Pharmacodyn. **86**, 439 (1951). — ²² OSTOW und GARCIA: J. of Neurophysiol. **12**, 225 (1949). — ²³ POLIMANTI: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **78**, 17 (1915). — ²⁴ SALAMA und WRIGHT: J. of Pharmacol. **5**, 49 (1950). — ²⁵ SCHÄFER: Elektrophysiologie, Wien 1940/42. — ²⁶ SMITH: The Physiology of the Kidney, Oxford University Press, 1937. — ²⁷ WEZLER und BÖGER: Erg. Physiol. **41**, 292 (1939). — ²⁸ WINTER: Zbl. Chir. **77**, 498 (1952).

Dozent Dr. med. G. VOGEL, Berlin N4, Hessischestr. 3/4.

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. VON BERGMANN).

Über die Wirkung des intravenös verabreichten Novocains auf den arteriellen Kreislauf und auf den Stoffwechsel des Menschen.

Von
W. SCHIMMLER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen 15. März 1952/21. April 1952.)

Die Beurteilung von Veränderungen des peripheren Kreislaufs nach intravasalen Novocaingaben ist bis heute immer auf große Schwierigkeiten gestoßen. Entweder wurde an isolierten Organ- bzw. Gefäßpräparaten gearbeitet, oder man hat sich beim Versuch am Menschen auf die Messung von Puls und Blutdruck beschränkt. Über die Wirkung des Novocains auf den Stoffwechsel liegen neben Versuchen an Tieren^{9, 14} lediglich von ALTHOFF² einige Angaben über die Wirkung am *Gesunden* vor. Wie sehr sich dabei die Ergebnisse über die Gefäß- oder Stoffwechselwirkung widersprechen, kann bei LAUBENDER¹⁶ und in einer neueren Darstellung von SOEHRING²⁴ nachgelesen werden. Der Versuch, diese Widersprüche zu klären, ist der Anlaß zu dieser Arbeit.

Es wurde davon ausgegangen, auf möglichst physiologischer Basis den *Gesamtkreislauf* im arteriellen Teil, also nicht nur Puls und Blutdruck, sondern auch das Schlag- und Minutenvolumen, die Pulswellengeschwindigkeit und den peripheren Widerstand zu erfassen und möglichst fortlaufend zu registrieren. Wie irreführend für die Analyse eines Kreislaufeffektes die alleinige Betrachtung des Mitteldruckes sein kann, geht daraus hervor, daß dieser besonders bei normalen Ausgangswerten nach der Injektion uncharakteristisch schwanken kann, während sich das Minutenvolumen in charakteristischer Weise verändert. Mehr noch als die Novocainwirkung auf den normalen, interessierte der Effekt beim pathophysiologisch veränderten Kreislauf, wobei wir nach W. R. HESS¹³, WEZLER und BOEGER²⁵, DELIUS⁷ und REINDELL²⁰ cholinergisch-histotrope und adrenergisch-ergotrope Typen unterscheiden. Methodisch war es möglich, *gleichzeitig* mit der dynamischen Wirkung auch die Veränderungen des Stoffwechsels zu registrieren, dessen Bedürfnisse ja die Größe, Dauer und Verteilung des Blutangebotes steuern¹⁹. Eine Lösung der Frage der eigentlichen pharmako-chemischen Wirkungsweise

dieses Stoffes, ob etwa der Effekt durch eine Hemmung der Cholinesterase^{1, 3, 4, 6} oder durch eine Sensibilisierung des adrenergischen Systems^{17, 18} zustande kommt, kann damit freilich nicht erwartet werden. Es wurde also unter der Wirkung des Novocains der Gesamtkreislauf und gleichzeitig damit der Sauerstoffverbrauch analysiert, und zwar bei Gesunden, bei vorwiegend adrenergisch-ergotrop und bei vorwiegend cholinergisch-histotrop eingestellten Versuchspersonen. Die Auswahl der verschiedenen Typen von insgesamt 18 Versuchspersonen erfolgte bewußt, um den dabei differierenden Effekt des Novocains schärfer herausarbeiten zu können.

Außerdem wurde mit gleicher Methodik die Novocainwirkung noch an 2 Hunden untersucht. Die Versuchspersonen bekamen 0,1 Novocain ad 10,0 Aqua dest. intravenös. Bei 10 von ihnen wurde eine kombinierte Kreislauf- und Stoffwechseluntersuchung durchgeführt. Die Injektionszeit schwankte in allen Fällen zwischen 45 und 60 sec.

15 weitere Fälle, die teils 1, teils 2% iges Novocain in einer enteiweißten Honiglösung bekommen hatten, wurden wegen des besonderen klinischen Interesses bereits gesondert beschrieben²³.

Methoden.

1. Die Bestimmung des Schlag- und Minutenvolumens wurde mit der sphygmographischen Methode der O. FRANKSchen Schule nach der Formel von BROEMSER und RANKE⁵ vorgenommen. Die zur Untersuchung kommenden Personen wurden morgens in den Untersuchungsraum gefahren und ruhten vor Injektionsbeginn 30 min mit angelegten Kapseln. Bei kombinierten Versuchen dauerte die Ruhezeit 60 min.

2. Zur fortlaufenden Gasanalyse wurde das von GOEPFERT¹⁰ in Zusammenarbeit mit der Firma Hartmann und Braun entwickelte Grundumsatzgerät benützt. Das Prinzip der Apparatur beruht auf der Änderung des Widerstandes eines Hitzdrahtes in einer vorher elektrisch auf Gleichheit abgestimmten Brückenordnung durch Änderung der Zusammensetzung eines mit gleicher Temperatur durchgeleiteten Gasgemisches. Solange nur Außenluft durch die Meßkammern geleitet wird, ist der jeweilige Mittelzweig der beiden Brücken, von denen die eine zur Registrierung des prozentischen O₂-Verbrauches, die andere zur Anzeige der prozentischen CO₂-Ausscheidung dient, stromlos. Die O₂-Analyse beruht auf der Abnahme der Wärmeleitfähigkeit und der spezifischen Wärme der Expirationsluft durch die prozentuale Verminderung von Sauerstoff gegenüber der Außenluft. Im Mittelzweig der Brücke fließt daher ein Strom, dessen Stärke in direkter Beziehung zum O₂-Gehalt der Ausatemluft steht und der durch ein geeichtes Meßgerät angezeigt wird. Die CO₂-Anzeige beruht auf dem gleichen Prinzip. Durch Einbau einer Diffusionskammer für O₂ und CO₂ in das Analysengerät ist das System fast unempfindlich gegen Strömungsänderungen. Ein Konstanttransformator sorgt selbst bei größeren Netzspannungsschwankungen noch für das Gleichbleiben der Heizspannung. Die Inspirationsluft wird mengenmäßig über eine Atemuhr registriert. Die Expirationsluft gelangt in eine Mischflasche und wird von hier durch die Trocknungs- und Absorptionsröhren in die Meßkammern geleitet. Durch die Einbeziehung der Latenzzeit, die in den Diffusionskammern z. B. 90 sec im Durchschnitt beträgt, dürften das Minutenvolumen und der Stoffwechsel praktisch gleichzeitig bestimmt sein.

Ergebnisse.

1. Die Wirkung beim Gesunden.

Zunächst sei als Beispiel die Wirkung von 0,1 intravenös injiziertem Novocain auf den Kreislauf und den Stoffwechsel eines gesunden Individuums beschrieben. Vor der Injektion wurde der Sauerstoffverbrauch 10 min lang verfolgt. Er zeigt dabei eine maximale Abweichung vom Mittelwert um $\pm 6\%$. Das Mittel vom Ruhewert des Minutenvolumens und des Sauerstoffverbrauchs wurde mit 0% als Ausgangspunkt festgelegt. Nach der Injektion kommt es beim Minutenvolumen und gleichzeitig beim Sauerstoffverbrauch zu einer kurzdauernden Zacke nach oben und anschließend daran nach unten. Dasselbe wiederholt sich noch einmal. Nach 26 min haben beide Größen die Ruhemittellage wieder erreicht. Typisch für die Wirkung beim Gesunden scheint es zu sein, daß es lediglich zu einer Vergrößerung der an sich physiologischen Schwankungen des

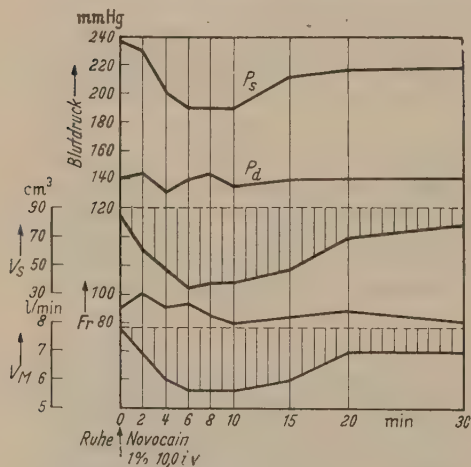


Abb. 1. Maria D., 38 J., Prot.-Nr.: 203/50. Senkung des Schlag- und Minutenvolumens, Reduzierung des Mitteldruckes und der Druckamplitude.

Minutenvolumens und des Sauerstoffverbrauchs kommt, ohne daß sich im Gang dieser Faktoren eine bestimmte Richtung ausprägt. Der Blutdruck sinkt dabei allerdings zu Beginn der Novocainwirkung nicht selten etwas ab.

2. Die Wirkung am pathophysiologisch veränderten Kreislauf.

Die Wirkung des Novocains auf einen adrenergisch-ergotrop eingestellten Kreislauf zeigt Abb. 1. Die in Ruhe sehr hohe Blutdruckamplitude, der stark erhöhte Mitteldruck und das weit über der Norm liegende

Schlag- und Minutenvolumen (bezogen auf das Alter und das Kilogramm-Körpergewicht der Versuchsperson) werden beträchtlich reduziert. Die Abnahme dieser für die Dynamik des arteriellen Kreislaufs wesentlichen Größen erfolgt kontinuierlich und erreicht in der Zeit zwischen 4 und 8 min post injectionem den Tiefpunkt. Gegenregulationen sind trotz des schnellen Wirkungseintrittes in diesem Falle und auch bei den anderen Versuchspersonen mit hoher adrenergischer Ausgangslage nicht feststellbar. Nach 30 min ist eine Veränderung der Kreislaufdynamik den Ausgangswerten gegenüber nur noch in geringem Maße zu erkennen. Es sei bemerkt, daß sich Gegenregulationen mit zunehmender Annäherung der Ausgangswerte von Druck und Minutenvolumen an die Norm stärker

Tabelle 1.

Durchschnittsalter = 44 Jahre; Durchschnittsgewicht = 60,3 kg; $V_M/kg = 130 \text{ cm}^3$.

Name	Prot.-Nr.	Alter	Pm		Ps-Pd		Fr		C _A		V _s		V _M		E'		W		Zeitp. d. WM in min
			Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	
Maria D. . .	203	38	185,5	165,0	95	70	91	90	14,70	19,00	84	46	7,6	4,1	1332	1735	1965	3200	4
Babette H. .	213	68	145,0	145,0	90	90	100	85	12,85	15,83	153	104	15,3	8,8	778	981	759	1315	6
Walburga M.	209	44	175,0	155,0	80	60	83	79	10,89	13,41	89	49	7,4	3,9	960	1242	1890	3190	5
Anna F. . .	210	55	137,5	125,0	65	50	66	73	8,45	10,85	121	73	8,0	5,4	555	733	1375	1870	3
Ottillie R. .	202	41	110,0	101,5	40	27	83	88	9,88	12,02	51	28	4,3	2,4	855	1090	2065	3340	7

Tabelle 2.

Durchschnittsalter = 28 Jahre; Durchschnittsgewicht = 59 kg; $V_M/kg = 38 \text{ cm}^3$.

Name	Prot.-Nr.	Alter	Pm		Ps-Pd		Fr		C _A		V _s		V _M		E'		W		Zeitp. d. WM in min
			Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	Ruhe	WM	
Paul S. . .	273	24	85,0	115,0	20	30	78	118	9,70	12,39	17	26	1,3	3,1	1189	1519	5150	3010	7
Herta R. . .	264	24	85,0	92,5	30	45	55	60	5,90	6,00	50	75	2,8	4,5	570	593	2460	1645	3
Frieder. B. .	197	19	90,0	100,0	30	60	77	78	8,19	9,60	30	51	2,3	4,0	1033	1211	3140	2005	5
Ottillie R. .	192	41	112,5	125,0	25	50	87	92	10,07	9,82	30	58	2,6	5,3	926	953	3490	1890	10
Helga B. . .	263	34	120,0	120,0	40	40	63	80	12,68	8,29	34	55	2,1	4,4	1167	795	4530	2100	6
Hildegard P.	376	24	100,0	105,0	30	40	83	124	8,02	11,43	29	44	2,4	5,5	1039	1360	3290	1530	6

Zeichenerklärung: Pm = arterieller Mitteldruck (gemessen nach Korotkoff) in mm Hg; Ps-Pd = Blutdruckamplitude; Fr = Frequenz/min; C_A = Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta in m/sec; V_s = Schlagvolumen in cm³; V_M = Minutenvolumen in Litern; E' = elastischer Widerstand in der Aorta; W = peripherer Widerstand; WM = Wirkungs-Maximum.

durchzusetzen scheinen. Wesentlich ist schließlich noch, daß sich mit abnehmendem Mitteldruck und sinkendem Schlag- und Minutenvolumen auch die Herzarbeit und Herzleistung verringert. Tab. 1 gibt einen Überblick über die Ruhewerte und über die maximalen Veränderungen nach der intravenösen Novocainanwendung bei adrenergischen Ausgangslagen. Das durchschnittliche Minutenvolumen beträgt 8 Liter oder $130 \text{ cm}^3/\text{kg}$.

Abb. 2 und Tab. 2 veranschaulichen den intravenösen Novocaineffekt beim *cholinergisch-histotrop* eingestellten Ruhekreislauf. Der Mittel-

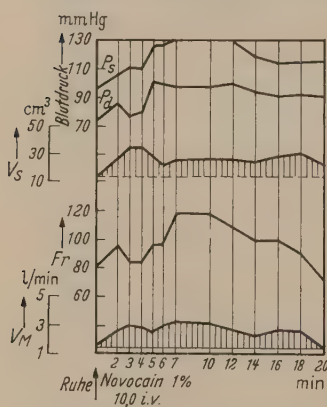


Abb. 2. Paul S., Prot.-Nr.: 273/51
Anstieg des Schlag- und Minutenvolumens, des Mitteldruckes und der Druckamplitude.

druck, viel häufiger aber die von Anfang an kleine Druckamplitude, werden in diesen Fällen erhöht. Der periphere Widerstand nimmt fast immer stark ab, da das Minutenvolumen prozentual stets höher als der Mitteldruck ansteigt. Charakteristisch für die Novocainwirkung ist hier also zweifellos die Zunahme des für die Histotropie bezeichnend kleinen Ruheminutenvolumens und einer ebensolchen Druckamplitude. Das durchschnittliche Ruheminutenvolumen pro Kilogramm Körpergewicht liegt hier nur bei 38 cm^3 pro Minute. Auffallend ist bei der Mehrzahl der Versuchspersonen eine mitunter enorme Frequenzsteigerung, die sowohl bei den adrenergisch, wenn auch häufiger bei den cholinergisch betonten Aus-

gangslagen sich einstellen kann, auch dann, wenn die Frequenz in Ruhe bereits relativ hoch war. Die Herzarbeit und die Herzleistung nehmen entsprechend den Veränderungen des Schlag- und Minutenvolumens und des Mitteldruckes mehr oder weniger zu.

Die Wirkungsdauer beträgt bei allen Fällen kaum mehr als 10 bis 20 min. Die Wirkung trat bei 75% der Fälle ein.

3. Die gleichzeitige Wirkung auf den Stoffwechsel und Kreislauf bei pathophysiologischer Einstellung.

Abb. 3 zeigt, daß mit einem erhöhten Minutenvolumen auch der vermehrte Sauerstoffverbrauch absinkt. Da die Venosierung des Blutes mit $55 \text{ cm}^3 \text{ O}_2$ hier im Bereich der Norm liegt, könnte trotz der Abnahme des Minutenvolumens der Sauerstoffverbrauch gleichbleiben, dann nämlich, wenn die Ausnutzung des Sauerstoffs im Blute ansteigen würde. Das Absinken des Sauerstoffverbrauches spricht also für eine Drosselung des Stoffwechsels. Noch deutlicher zeigt sich eine solche in Tab. 3. Bei diesem Versuch steht einem normalen Minutenvolumen in Ruhe (auf das Kilo-

gramm Körpergewicht bezogen) ebenfalls ein erhöhter O_2 -Verbrauch gegenüber. Trotzdem das Minutenvolumen nach der Novocaininjektion kaum von der Ausgangslage abweicht, ist der Sauerstoffverbrauch und damit der Gesamtstoffwechsel beträchtlich abgesunken. Eine Sauerstoffschuld konnte in keinem Fall beobachtet werden.

In anderen Fällen zeigt sich eine gemeinsame Zunahme des Sauerstoffbedarfs und des Minutenvolumens. Folgender Fall sei als Beispiel beschrieben: Während in der ersten Minute das Minutenvolumen und der Sauerstoffverbrauch prozentual gleich stark zunehmen, sinkt bis zur 3. und 5. min der Sauerstoffbedarf bereits wieder ab, obwohl das Minutenvolumen noch weiter ansteigt. Am 10-Minutenwert sind Sauerstoffverbrauch und Minutenvolumen fast wieder zur Ausgangshöhe zurückgekehrt. Daß es sich jedoch nicht nur um eine O_2 -Beladung des vermehrt dem Herzen angebotenen venösen Blutes handelt, geht aus einem stärkeren Anstieg des respiratorischen Quotienten hervor. Es kann jedoch auch ohne Minutenvolumensteigerung zu einem beträchtlichen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs kommen. So beim Versuch der Tab. 4. Das Minutenvolumen liegt hier ebenfalls im Bereich der Norm. Der Ruhesauerstoffverbrauch ist jedoch, bezogen auf das Alter und das Körpergewicht der Versuchsperson, gegenüber der Norm erniedrigt.

Wenn es sich beim Novocain um einen echten O_2 -Mehrverbrauch handelt, dann dürfte dieser von einem Pharmakon, welches lediglich das Minutenvolumen einschränkt ohne den O_2 -Verbrauch primär zu vermindern, nicht im gleichen Verhältnis wie das Minutenvolumen gesenkt

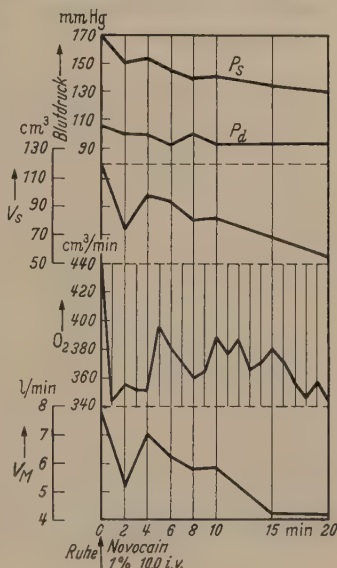


Abb. 3.
Anna F., 55 J., Prot.-Nr. 210/50 Senkung des Minutenvolumens und des O_2 -Verbrauchs.

Tabelle 3.

Ps		Pd		Fr		CA		VM		O ₂	
AW	%	AW	%	AW	%	AW	%	AW	%	AW	%
85 mmHg	+ 2	58 mmHg	+ 1	81 pro min	+ 2	650 cm/sec	+ 5	3,5 Ltr min	± 0	306 cm³ min	- 28

Liselotte H. 24 Jahre; Prot.-Nr. 199/51; Gr. = 158 cm; G. = 51 kg; für O_2 = 6 cm³/kg Körpergew.; AW = Ruhewert; % = durchschnittliche prozentuale Änderung im Zeitraum von 20 min nach der Injektion von 10,0 l% igem Novocain intravenös.

Tabelle 4.

Ps		Pd		Fr		CA		VM		O ₂	
AW	%	AW	%	AW	%	AW	%	AW	%	AW	%
110 mmHg	+ 2	75 mmHg	+ 4	77 pro min	+ 15	480 cm/sec	+ 18	5,4 Ltr min	± 0	199 cm ³ min	+ 24

Else D. 20 Jahre; Prot.-Nr. 255/51; Gr. = 160 cm; G. = 62 kg; AW = Ruhe-
wert; für O₂ = 3,2 cm³/kg Körpergewicht; % = durchschnittliche prozentuale Ände-
rung im Zeitraum von 20 min nach der Injektion von 10,01 % igem Novocain intravenös.

werden. Für diesen „Interferenzversuch“ (Abb. 4) wurde das Pitressin
gewählt, von dem die starke gefäßverengernde Wirkung bekannt ist.
GROLLMANN und BAUMANN¹¹ erwähnen zwar eine Verminderung des O₂-

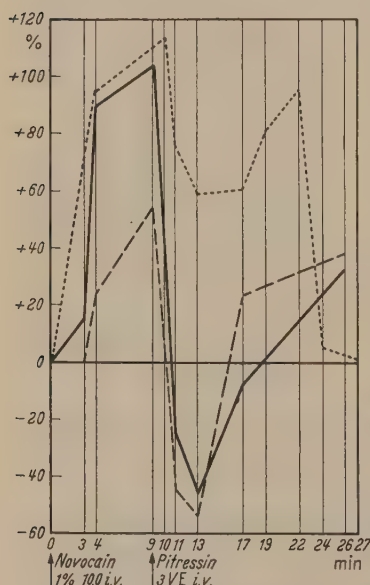


Abb. 4. Hund in Chloralosenarkose,
Prot.-Nr.: 2/51. cm³ O₂ pro Minute,
— Minutenvolumen in Litern
----- Druckamplitude in mm Hg.

Verbrauchs zu Beginn der Pitressinwirkung. Diese ist aber kurzzeitig und am
wahrscheinlichsten mit einer Abnahme
der zirkulierenden Blutkörperchenmenge
in der Lunge durch den Gefäßkrampf zu
erklären. Sehr oft jedoch bleibt beim
Pitressinkrampf die Sauerstoffaufnahme
unverändert, dann nämlich, wenn im Ge-
webe bei absinkender zirkulierender Blut-
menge der Sauerstoff besser ausgenützt
wird. Es steigt in diesen Fällen die arterio-
venöse Differenz an. Abb. 4 zeigt am Ganz-
tier bei leichter Narkose (Chloralose) eine
beträchtliche Zunahme des Minutenvolu-
mens und des Sauerstoffverbrauchs nach
einer Injektion von 20,0 1 % igem Novo-
cain. Nach Pitressin zeigt sich ein enorm-
er Absturz des Minutenvolumens unter
die Ausgangslage; der Sauerstoffver-
brauch jedoch bleibt signifikant dem Aus-
gangswert gegenüber erhöht. Dieser Effekt
ist nur dadurch zu erklären, daß der
O₂-Mehrverbrauch nicht durch eine Mi-
nutenvolumsteigerung zustande kommt, da trotz des rapiden Abfalls des
Minutenvolumens unter die Ausgangslage durch einen künstlich erzeug-
ten Gefäßkrampf der O₂-Bedarf wesentlich erhöht bleibt.

Besprechung der Ergebnisse.

Konstantere, in eine ganz bestimmte Richtung gehende Verände-
rungen unter der Novocaineinwirkung sind an charakteristische Ausgangs-
lagen gebunden. Die Veränderungen am Stoffwechsel und am Kreislauf

von *Gesunden* scheinen nur intensivere physiologische Schwankungen zu sein. Daß Schwankungen des Ruhesauerstoffverbrauchs über relativ kurze Zeitspannen vorkommen, hat GROSSE-BRÖCKHOFF¹² beschrieben. Auch wir haben solche Ruheschwankungen gesehen. Sie können bisweilen sehr beträchtlich sein. Unsere Stoffwechselergebnisse an *Gesunden* stimmen insofern mit denen von ALTHOFF² überein, als auch wir, wenn wir den Mittelwert nach der Injektion berechnen, kaum eine stärkere Abweichung vom Ruhemittelwert finden, da Regulation und Gegenregulation sich annähernd aufheben.

Erst wenn bei einem Individuum die Ausgangslage deutlich adrenergisch-ergotrop oder cholinergisch-histotrop ist, gewinnt die Novocainwirkung Prägnanz. Als bestes Charakteristikum der Ausgangslage gilt dabei das Minutenvolumen und der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht bezogen auf das Alter²⁶. Bei hohem Ruheminutenvolumen und einem erhöhten Ruhesauerstoffverbrauch bewirkt das Novocain meist eine Senkung des Minutenvolumens und des O₂-Verbrauchs. Bei erhöhtem Druck wird auch dieser reduziert. Da der Mitteldruck nicht selten weniger stark als das Minutenvolumen abnimmt, steigt der periphere Gesamtwiderstand in den Gefäßen fast immer an.

Nach REIN¹⁹ kann sich eine periphere Durchblutungsabnahme jedoch nur dann durchsetzen, wenn gleichzeitig auch der lokale Stoffwechsel absinkt. Es dürfte demnach auch beim Novocain der O₂-Verbrauchsminderung vor der Minutenvolumenabnahme der Vorzug zu geben sein, zumal der Sauerstoffverbrauch — wenn auch nicht vorzeitig — so doch unter Einbeziehung der Latenzzeit gleichzeitig mit dem Minutenvolumen absinkt.

Die cholinergisch-histotrope Einstellung geht meist mit einem unter der Norm liegenden Minutenvolumen und einem normalen bis verminderten Ruhestoffwechsel einher. Hier tritt fast stets nach der Injektion von Novocain eine beträchtliche Zunahme des Herzminutenvolumens und des Sauerstoffverbrauchs ein.

In zwei Fällen konnte gezeigt werden, daß der Angriffspunkt des Novocains am Stoffwechsel isoliert erfolgt, ohne Mitbeteiligung des Kreislaufs. Der Ruhestoffwechsel war entweder erhöht oder unter die Norm erniedrigt. Dieser isolierte Angriffspunkt zeigt besonders eindringlich die Bedeutung der Ausgangslage für die Novocainwirkung. In einem anderen Fall lag der isolierte Angriffspunkt im Bereich der stark kontrahierten Hautgefäße. Nach der Novocaininjektion erfolgte eine ausgiebige Vasodilatation mit Zunahme von Rötung und Wärme der Haut, mit vorübergehendem Anwachsen des Minutenvolumens, während der Gesamtstoffwechsel relativ wenig anstieg. Eine Ausnahme scheinen die Coronargefäße zu machen, welche nach orientierenden Versuchen mit der REINschen Stromuhr am Hund zusammen mit H. BLÖMER durch das Novocain nie eine Verengung erfuhren. Es stimmt dies mit den elektrokardiographischen Befunden von JENNING¹⁵ überein. Beim essentiellen Hypertonus, der nach WEZLER und BOEGER²⁵ einen Luxuskreislauf bei normalem Grundumsatz unterhält, scheint vorwiegend das Minuten-

volumen abzusinken, ohne daß der O_2 -Verbrauch eine wesentliche Änderung erfährt.

Da sich besonders die Versuche am arteriellen Kreislauf auf ein genügend großes Material stützen, dürften Zufallsbefunde praktisch weitgehend ausgeschlossen sein. Gerade diese Ergebnisse, unterstützt durch die Stoffwechseluntersuchungen, objektivieren in hohem Maße die Auffassung, daß das Novocain in seiner Wirkungsrichtung weitgehend von der jeweiligen nervösen Ausgangslage abhängig ist. Wir fanden daher auch eine überraschend präzise Übereinstimmung mit dem WILDERSchen Gesetz²⁷, welches erstmals die Bedeutung der Ausgangslage für einen pharmakologischen Effekt hervorhebt.

Bei dem Versuch, die hier geschilderten Ergebnisse in Zusammenhang mit den bisher geläufigen pharmakologischen Anschauungen und Befunden über den Wirkungsmechanismus des Novocains zu bringen, kann man sich bei der Betrachtung der Tab. 2 für die Ansicht von MALORNY und ORZECOWSKI¹⁷ entscheiden, wonach das Novocain eine Sensibilisierung des Organismus für das Adrenalin hervorruft, bzw. die Adrenalin oxydase hemmt. Durch die in Tab. 1 zusammengefaßten Befunde kann man sich jedoch auch die von AMMON³, AMMON und ZIFF⁴, ADRIANI und ROVENSTEIN¹, BULLOCK⁶ u. a. geäußerten Ansichten zu eigen machen, daß durch das Pharmakon eine Hemmung der Fermentsysteme der Cholinesterase zustande käme. Der Adrenalin sensibilisierung entspräche nämlich eine Steigerung des Minutenvolumens und des Sauerstoffverbrauchs, einer Hemmung der Cholinesterasen eine Senkung des Minutenvolumens und des Stoffwechsels.

Es sei jedoch bemerkt, daß ein Vergleich der Novocainwirkung bei adrenergischer Ausgangslage mit der Prostigminwirkung, welches die Cholinesterasen hemmt, abgesehen vom gleichen Verhalten des Minutenvolumens insofern nicht mit voller Gültigkeit zu ziehen ist, weil das Prostigmin eher die Tendenz einer Herabsetzung der Pulsfrequenz erkennen läßt²². Am auffälligsten ist noch die Gleichartigkeit der kreislaufdynamischen Wirkung zwischen dem Novocain- und dem Nitroglycerineffekt²². Das Nitroglycerin senkt nämlich bei adrenergischer Ausgangslage das Minutenvolumen, trotzdem die Frequenz nicht selten sogar stärker zunimmt. Auf der anderen Seite kann die Novocainwirkung bei cholinergischen Ausgangslagen auch nicht ohne weiteres mit einem Adrenalineffekt gleichgesetzt werden, obwohl hier der Vergleich noch am gangbarsten erscheint. Die Kreislaufreaktionen und die Stoffwechselveränderungen nach Novocain sind nämlich relativ geringfügig und dürften höchstens denen bei physiologischen Adrenalingaben entsprechen. Außerdem ist der Adrenalineffekt auf Kreislauf und Stoffwechsel fast stets bei *beiden* Ausgangslagen auslösbar.

Das Novocain besitzt also einen ausgesprochenen amphomimetischen Charakter, ähnlich wie ihn beispielsweise DANIEPOLU beim Acetylcholin fand. Eine gleichartige Abhängigkeit von der Ausgangslage ist auch bei Prostigmin^{21, 22, 28}, beim Nitroglycerin²² und bei der Muskeladenylsäure⁸ bemerkenswert. Eine von theoretischen Erwägungen Abstand nehmende Erklärung dieser Wirkung des Novocains — insbesondere der chemischen bzw. physikalisch-chemischen Angriffspunkte — ist jedoch, wie bereits eingangs erwähnt, auf Grund der hier wiedergegebenen Befunde nicht möglich.

Zusammenfassung.

1. Mit der physikalischen Methode der Schlagvolumenbestimmung aus der O. FRANKSchen Schule und bei einem Teil der Fälle mit gleichzeitiger Schlagvolumen- und Stoffwechselbestimmung wurde die Wirkung des intravenös verabreichten Novocains zur Klärung der Widersprüche bei gesunden, sowie ergotrop und histotrop eingestellten Individuen untersucht.

2. Bei Gesunden ist sowohl auf den Gesamtkreislauf als auch auf den Gesamtstoffwechsel eine Wirkung nur im Sinne einer Vergrößerung der physiologisch vorhandenen Stoffwechsel- und Minutenvolumschwankungen zu erwarten.

3. Ist der Stoffwechsel und das Minutenvolumen adrenergisch eingestellt, dann erfolgt eine Reduzierung dieser beiden Faktoren. Bei cholinergischer Grundeinstellung werden das Minutenvolumen und der Stoffwechsel gesteigert. Es ist dies in 75% der untersuchten Fälle eingetreten.

4. Die Beeinflussung von Kreislauf und Stoffwechsel erfolgt gleichzeitig. Wenn nur der Stoffwechsel pathophysiologisch verändert ist, wird allein der O₂-Verbrauch umgestellt, die Kreislaufdynamik bleibt unberührt.

Literatur.

- ¹ ADRIANI u. ROVENSTEIN: Anest. a. Analges. **20**, 109 (1941). — ² ALTHOFF: Dresden u. Leipzig: Th. Steinkopff 1947. — ³ AMMON: Klin. Wschr. **20**, 696 (1941). — ⁴ AMMON u. ZIPF: Klin. Wschr. **1176** (1941). — ⁵ BROEMSER u. RANKE: Z. Biol. **90**, 4676 (1930). — Z. Kreislaufforsch. **25**, 11 (1933). — ⁶ BULLOCK: Quart. J. of Pharmacol. **21**, 266 (1948). — ⁷ DELIUS: Arch. Kreislaufforsch. **11**, 1 (1942). — ⁸ GENUIT u. KÜBEL: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **202**, 110 (1943). — ⁹ GLAUBACH u. PICK: Ber. Physiol. **65**, 317 (1931). — ¹⁰ GÖPFERT: Dtsch. Arch. klin. Med. **194**, 514 (1949). — ¹¹ GROLLMAN u. BAUMANN: Dresden u. Leipzig: Th. Steinkopff 1935. — ¹² GROSSE-BROCKHOFF u. WATSON: Pflügers Arch. **237**, 167 (1936). — ¹³ HESS, R. W.: Regulierung des Blutkreislaufs, Leipzig 1930. — ¹⁴ ISSEKUTZ u. KÖVARY: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **200**, 155 (1942). — ¹⁵ JENNING: Z. ärztl. Fortb. **1944**, 346. — ¹⁶ LAUBENDER: Hefters Handbuch 1939, Erg.-Bd. 8. — ¹⁷ MALORNY u. ORZECOWSKI: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **195**, 237 u. 260 (1940). — ¹⁸ MANCKE u. ORZECOWSKI: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **205**, 311 (1948). — ¹⁹ REIN, H.: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 1941. — ²⁰ REINDELL: Arch. Kreislaufforsch. **12**, 265 (1943). — ²¹ SCHIMMERT, G.: Schweiz. med. Wschr. **81**, 598 (1951). — ²² SCHIMMLER, W.: Diss. München 1949; SCHIMMLER, W.: in Vorbereitung. — ²³ SCHIMMLER u. ARIS: Med. Klin. **1951**, 1032. — ²⁴ SOEHRING: Pharmazie **4**, 319 355 (1949). — ²⁵ WEZLER u. BÖGER: Erg. Physiol. **41** (1939). — ²⁶ WEZLER, THAUER u. GREVEN: Z. exper. Med. **107**, 673 (1940). — ²⁷ WILDER: Klin. Wschr. II **1931**, 1889. — ²⁸ ZICKGRAF, H.: In Vorbereitung.

Dr. W. SCHIMMLER, München, II. Medizinische Klinik der Universität.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg/L.

Über die Beziehungen zwischen Kreislauf- und Stoffwechselwirkung von Adrenalin und Arterenol an nebennierenlosen Katzen.

Von

F. HEIM und A. BÄNDER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. April 1952.)

Nach neueren Befunden (zusammenfassende Darstellung bei NOBLE¹) beeinflussen die glukotropen Hormone der Nebennierenrinde und Adrenalin den Kohlenhydratstoffwechsel weitgehend antagonistisch. Adrenalin erhöht durch eine Mobilisierung des Leber- und Muskelglykogens die Zucker- und Milchsäurekonzentrationen im Blut und steigert die Verbrennungsvorgänge im Gewebe. Nach Ausfall der Nebennierenrindenhormone kann die aus dem Muskelglykogen gebildete Milchsäure nur unvollkommen resynthetisiert und der Verlust an Leberglykogen durch die Neubildung von Zucker aus Eiweiß und Fett nicht mehr ergänzt werden, während andererseits an nebennierenlosen Tieren der Zuckerverbrauch stark ansteigt. Die blutdrucksteigernde Wirkung intravenöser Einzelinjektionen von Adrenalin ist nach ELLIOT², CLEGHORN u. Mitarb.³ und REMINGTON⁴ und die des Arterenol nach RAMEY, GOLDSTEIN und LEVINE⁵ an nebennierenlosen Tieren zwar herabgesetzt, aber selbst im Zustand der schweren Rindeninsuffizienz noch vorhanden. In folgender Arbeit wurden an nebennierenlosen Katzen die Beziehungen, die zwischen den durch intravenöse Adrenalin- und Arterenoldauerinfusionen hervorgerufenen Stoffwechselveränderungen und der Kreislaufwirkung dieser Verbindungen bestehen, untersucht. Gleichzeitig wurde der Einfluß von Nebennierengesamtexttrakten und des Desoxycorticosteronacetats auf diese Vorgänge geprüft.

Methodik.

Die Versuche wurden an mit 70 mg/kg Chloralose narkotisierten Katzen durchgeführt. Die letzte Nahrungsaufnahme war 24 Std vor Versuchsbeginn. Blutdruckregistrierung mittels Quecksilbermanometers in der linken Carotis. Registrierung der Herzfrequenz mittels eines Membranmanometers. Zur Verhinderung der Blutgerinnung Gegenstrominfusion von 0,05—0,1 cm³ 3% Natriumcarbonatlösung/min. Künstliche Beatmung. O₂-Verbrauchsregistrierung mittels des KROGHschen Spirometers. Blutzuckerbestimmung nach HAGEDORN-JENSEN, Blutmilchsäurebestimmung nach FUCHS⁶ im arteriellen Blut. Für die Dauerinfusionen

wurden die beiden Venae femor. benutzt. Nach einer 3—4stündigen Vorperiode wurden beide Nebennieren gleichzeitig von der Bauchseite her entfernt.

Bei den in den folgenden Abbildungen dargestellten Stoffwechselversuchen wurde entsprechend dem O_2 -Fassungsvermögen des KROGHschen Spirometers für eine jeweils 20—30 min dauernde Meßperiode der mittlere O_2 -Verbrauch/min und für die gleiche Versuchsperiode die mittlere Blutdruckhöhe in mm Hg berechnet. Beide Größen wurden auf der Ordinate als Funktion der Zeit aufgetragen, so daß die O_2 -Verbrauchs- und Blutdruckkurven Mittelwerte aus Meßperioden darstellen, deren Dauer aus dem Abszissenabstand zweier Meßpunkte hervorgeht.

Versuche.

I. Der Einfluß intravenöser Adrenalin- und Arterenoldauerinfusionen auf Blutdruck, O_2 -Verbrauch, Blutzucker und Blutmilchsäure nebennierenloser Katzen.

Kontrollversuche an Tieren mit intakten Nebennieren, bei denen weder Adrenalin- noch Arterenoldauerinfusionen durchgeführt wurden, haben ergeben, daß sich bei der von uns angewandten Versuchstechnik die Änderungen des Blutdrucks, Sauerstoffverbrauchs, Blutzuckers und

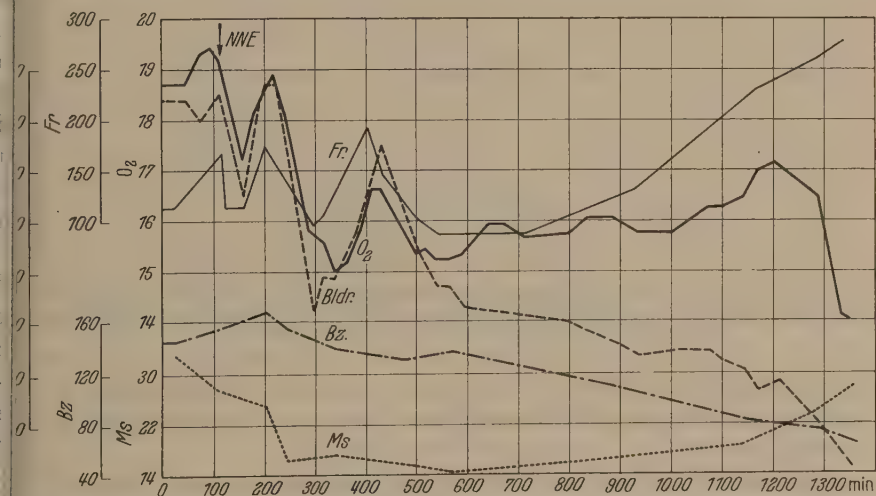


Abb. 1. Das Verhalten von Sauerstoffverbrauch, Blutdruck, Herzfrequenz, Blutzucker und Blutmilchsäure vor und nach gleichzeitiger beiderseitiger Nebennierenentfernung. Katze, 2100 g. 70 mg/kg Chloralose. O_2 Sauerstoffverbrauch in cm^3/min , *Bldr* Blutdruck in mm Hg, *Fr* Herzfrequenz/min, *Bz* Blutzucker in mg%, *Ms* Blutmilchsäure in mg%, *NNE* Entfernung beider Nebennieren.

der Blutmilchsäurewerte bis zu einer Versuchsdauer von 24 Std in normalen Grenzen halten. In 4 Versuchen an nebennierenlosen Katzen, die nach Nebennierenentfernung eine mittlere Überlebenszeit von 15 Std hatten, kam es dagegen zu Veränderungen, die mit denen des in Abb. 1 wiedergegebenen Versuchs im wesentlichen übereinstimmen. In diesem Versuch zeigt der Blutdruck innerhalb der ersten 5 Std nach Entfernung

der Nebennieren während des Abfalls von 105 auf 62 mm Hg 2 Remissionen, die mit einem gleichlaufenden Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und der Herzfrequenz einhergehen. In der 7. Stunde überschneidet sich die O_2 -Verbrauchs- und Blutdruckkurve. Der Blutdruck sinkt kontinuierlich weiter ab, während der Sauerstoffverbrauch und vor allem die Herzfrequenz ansteigen. 2 Std ante Exitum fallen gleichzeitig Blutdruck und Sauerstoffverbrauch steil ab. Der Blutzucker zeigt im Anschluß an die Entfernung beider Nebennieren einen kontinuierlichen Abfall. Die wahr-

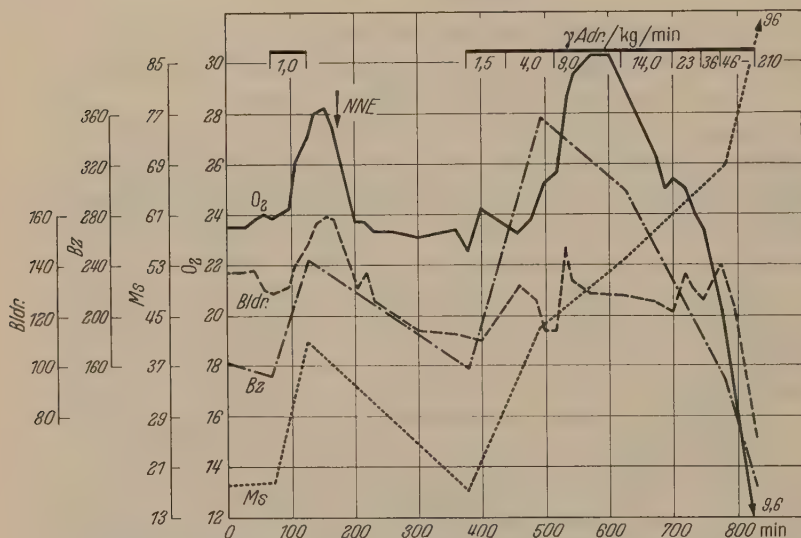


Abb. 2. Der Einfluß intravenöser Adrenalininfusionen auf das Verhalten von Sauerstoffverbrauch, Blutdruck, Blutzucker und Blutmilchsäure vor und nach gleichzeitiger beiderseitiger Nebennierenentfernung. Katze, 2600 g. Erklärung siehe Abb. 1.

scheinlich durch den operativen Eingriff erhöhte Blutmilchsäure fällt anfangs, steigt dann langsam und während der letzten Versuchsstunden etwas stärker an.

In weiteren 6 Versuchen an nebennierenlosen Tieren wurde versucht, durch Adrenalin-Dauerinfusionen den gesunkenen Blutdruck wieder auf eine bestimmte, nach Möglichkeit aber auf die vor der Nebennierenentfernung gemessene Höhe zurückzuführen. Dabei ist praktisch wichtig, daß wir die infundierte Adrenalinmenge erst dann erhöhten, wenn die gegebene Adrenalinosis den Blutdruck nicht mehr zu steigern vermochte, bzw. wenn nach Erreichung der Blutdruckausgangshöhe der Blutdruck eine sinkende Tendenz aufwies. Einer dieser Versuche ist in der Abb. 2 wiedergegeben. Die Adrenalin-DI von 1 γ /kg/min und 45 min Dauer führt im Vorversuch zur Erhöhung des Blutdrucks, des O_2 -Verbrauchs, des Blutzuckers und der Blutmilchsäure. Nach Absetzen der Infusion zeigen

sämtliche Größen eine entsprechend rückläufige Tendenz. Nach der Entfernung der Nebennieren hält sich der Blutdruck 40 min auf der Ausgangshöhe und sinkt in den folgenden 160 min von 135 auf 110 mm Hg ab. Durch eine mit steigenden Adrenalindosen von 1—36 γ /kg/min über 7 Std fortgesetzte DI kann der Blutdruck auf 125—135 mm Hg gehalten werden. Der Sauerstoffverbrauch steigt während der ersten 3½ Std der DI kontinuierlich an und fällt anschließend auf weit unter der Ausgangshöhe liegende Werte ab. Der Blutzucker erreicht bereits 2 Std nach Beginn der DI den Höchstwert und sinkt von diesem Zeitpunkt mit zunehmender Geschwindigkeit ebenfalls unter den Ausgangswert ab. Umgekehrt steigen die Milchsäurewerte während der DI, besonders in der letzten Stunde, stark an.

In Tab. 1 finden sich die Mittelwerte des Blutdrucks, Sauerstoffverbrauchs, Blutzuckers und der Blutmilchsäure aus 6 Versuchen an nebennierenlosen Tieren, bei denen vor und nach der Nebennierenentfernung eine intravenöse Adrenalindauerinfusion durchgeführt wurde. Durch die Errechnung von Mittelwerten aus 6 Einzelversuchen erfuhren Blutdruck-, Sauerstoffverbrauch- und Blutzuckerwerte vor allem deshalb eine gewisse Nivellierung, weil eine bestimmte Adrenalindosis bei dem einen Tier Blutdruck, O₂-Verbrauch und Blutzucker noch steigerte, während sie an einem anderen Tier bereits senkend wirkte. Doch geht

Tabelle 1. Der Einfluß intravenöser Dauerinfusionen steigender Adrenalinmengen auf Blutdruck, Sauerstoffverbrauch, Blutzucker und Blutmilchsäure vor und nach Entfernung beider Nebennieren. Mittelwerte aus 6 Einzelversuchen. Mittleres Körpergewicht der 6 Katzen 2,2 kg.

Adrenalinmenge in γ /kg/min	Dauer der Adrenalin- infusion in min	Beginn der DI nach Nebennieren- entfernung. min	Blutdruck in mm Hg	O ₂ -Verbrauch in cm ³ /min	Blutzucker in mg%	Blutmilchsäure in mg%
—	—	—	109	17,7	150	16
1,5	40	—	129	19,9	258	24
<i>Entfernung beider Nebennieren.</i>						
—	—	—	93	16,1	200	30
1,6	40	160	100	17,9	233	36
—	—	—	92	17,4	211	41
4,2	60	250	105	18,3	266	54
—	—	—	102	19,7	292	56
12,8	60	375	112	16,8	194	63
—	—	—	95	16,8	226	63
25,0	30	460	102	14,7	180	68
—	—	—	99	13,0	119	70
48,0	30	500	86	10,1	85	77
—	—	—	85	10,1	104	77
143,0	30	540	70	8,8	44	108

Die fetten Zahlen sind Höchstwerte nach Nebennierenentfernung.

aus der Tabelle hervor, daß auch nach Nebennierenentfernung der Blutdruck durch niedrige Adrenalin Dosen gesteigert werden kann, solange Blutzucker und Sauerstoffverbrauch ansteigen. Nachdem in der 6. Std nach der Nebennierenentfernung der Abfall des Blutzuckers und des Sauerstoffverbrauchs beginnt, setzt auch von der 7. Std an, trotz Steigerung der infundierten Adrenalinmengen, der Blutdruckabfall ein.

Nach den Befunden von HOLTZ⁷, KRONENBERG und SCHÜMANN⁸ und SCHROEDER⁹ wirkt Arterenol stärker blutdrucksteigernd als Adrenalin,

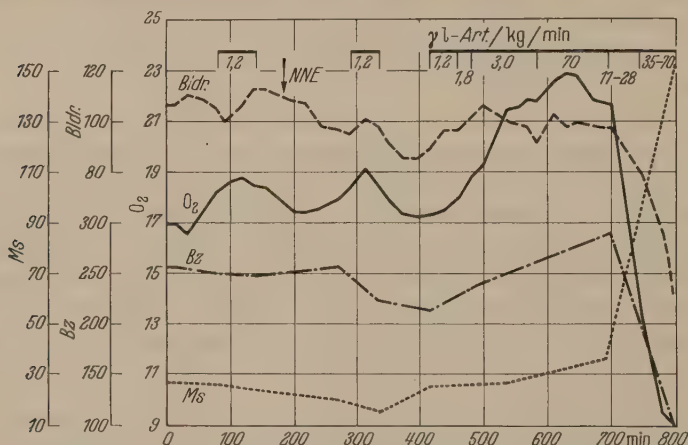


Abb. 3. Der Einfluß intravenöser l-Arterenoldauerinfusionen auf das Verhalten von Sauerstoffverbrauch, Blutdruck, Blutzucker und Blutmilchsäure vor und nach beiderseitiger gleichzeitiger Nebennierenentfernung. Katze, 1700 g. Erklärung siehe Abb. 1.

und die Drucksteigerung beruht im wesentlichen auf einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands, während sie nach Adrenalin hauptsächlich durch eine Minutenvolumenerhöhung zustande kommt. Die O_2 -Verbrauchssteigerung nach Arterenol entspricht nach den Befunden von BAUER und LEMBECK¹² an Ratten der des Adrenalin. Doch erreicht die Adrenalinwirkung später ihr Maximum und hält länger an. Die blutzuckersteigernde Wirkung des Arterenol beträgt nur $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{20}$ der des Adrenalins. Der Einfluß intravenöser Arterenoldauerinfusionen auf die Blutdruckhöhe und das Verhalten des O_2 -Verbrauchs, des Blutzuckers und der Blutmilchsäure vor und nach Nebennierenentfernung ist in Abb. 3 dargestellt. Vor der Nebennierenentfernung steigert eine Arterenol-DI von 1,2 $\gamma/kg/min$ den Blutdruck nur um wenige Millimeter. Auch die Steigerung des O_2 -Verbrauchs ist im Gegensatz zu der durch etwa gleiche Adrenalinmengen bewirkten sehr gering. Die Blutzucker- und Blutmilchsäurewerte bleiben völlig unbeeinflusst. Die 2 Std nach der Adrenektomie mit gleichen Arterenolmengen durchgeführte DI zeigt nur eine schwach steigernde Wirkung auf Blutdruck und Sauerstoffverbrauch.

Blutzucker- und Blutmilchsäurewerte werden sogar etwas gesenkt. Durch eine von 1,2 bis auf 7 γ /kg/min schrittweise erhöhte Dauerinfusion kann der Blutdruck 5 Std lang auf einer nur 5–10 mm Hg unter dem Ausgangswert liegenden Höhe gehalten werden. Die Wirkung dieser Arterenoldosen auf die Blutmilchsäure ist gering. Blutzucker und Sauerstoffverbrauch werden stärker erhöht. In den letzten 100 min des Versuchs läßt sich trotz der weiteren Steigerung der Arterenoldosis von 7 bis auf 70 γ /kg/min der Blutdruckabfall nicht mehr verhindern. Gleichzeitig damit setzt ein rasches Absinken des Blutzuckers und der Sauerstoffverbrauchswerte ein, während die Blutmilchsäure von 36 auf 163 mg% steil ansteigt.

II. Der Einfluß von Desoxycorticosteron

und Nebennierengesamtextrakt auf die Blutdruck- und Stoffwechselwirkung intravenöser Adrenalindauerinfusionen.

An 3 nebennierenlosen Katzen, die an den beiden Tagen vor Versuchsbeginn je 20 mg DOC der öligen Lösung erhalten hatten, konnte ein Einfluß auf die oben beschriebenen Vorgänge nicht beobachtet werden. In der Annahme, daß Zeit und Art der Zufuhr des DOC dessen Wirkungslosigkeit bedingen könnten, wurde in anderen Versuchen sofort nach der Nebennierenentfernung mit einer bis zum Versuchsende durchgeführten intravenösen DI von 5 mg/Std des wasserlöslichen Desoxycorticosteronglucosids begonnen. Auch durch diese intravenöse Dauerzufuhr des DOC konnte der Blutdruckabfall nach Nebennierenentfernung nicht verhindert werden. Zur Aufrechterhaltung einer bestimmten optimalen Blutdruckhöhe mußte wie bei den unbehandelten nebennierenlosen Tieren die zugeführte Adrenalindosis laufend erhöht werden. Schließlich konnte auch trotz Steigerung der Adrenalinzufuhr der endgültige Blutdruckabfall nicht verhindert werden. Wie in den Versuchen an unbehandelten nebennierenlosen Tieren ging dem Blutdruckabfall ein starkes Absinken des Blutzuckers und Sauerstoffverbrauchs und ein steiler Anstieg der Blutmilchsäurewerte voraus.

Wirksamer konnten die durch die Nebennierenentfernung hervorgerufenen Ausfallerscheinungen dagegen durch das Nebennierengesamtextrakt „Cortidyn“ beeinflusst werden. Wir haben entweder kurz vor und nach der Nebennierenentfernung je 10–20 cm^3 Cortidyn als intravenöse Einzelinjektion gegeben oder mit länger anhaltendem Erfolg nach der Nebennierenentfernung eine intravenöse Dauerinfusion von 0,05–0,1 cm^3 Cortidyn/min durchgeführt. Ein derartiger Versuch ist in Abb. 4 wiedergegeben. 100 min nach der Nebennierenentfernung beginnt eine 10stündige Dauerinfusion von 0,05 cm^3 Cortidyn/min. Blutdruck- und Sauerstoffverbrauchswerte liegen von diesem Zeitpunkt an über der Ausgangshöhe. 6 Std 40 min nach Beginn der Cortidyn-DI wird mit einer

zusätzlichen Adrenalin-DI von $1,4 \gamma/\text{kg}/\text{min}$ begonnen, die den auf die Ausgangswerte abgesunkenen Blutdruck und Sauerstoffverbrauch sofort wieder erhöht. Erst nach Absetzen der Cortidyn-DI sinkt der Blutdruck unter den Ausgangswert ab. 14 Std nach Nebennierenentfernung kann, wie aus dem Endteil der Abbildung hervorgeht, durch eine Adrenalin-DI von 13 bzw. $22 \gamma/\text{kg}/\text{min}$ der Blutdruck noch um 15 bzw. 43 mm Hg über die Ausgangshöhe gesteigert werden. Der wahrscheinlich wegen der operativen Eingriffe zu Versuchsbeginn erhöhte Blutzucker sinkt während

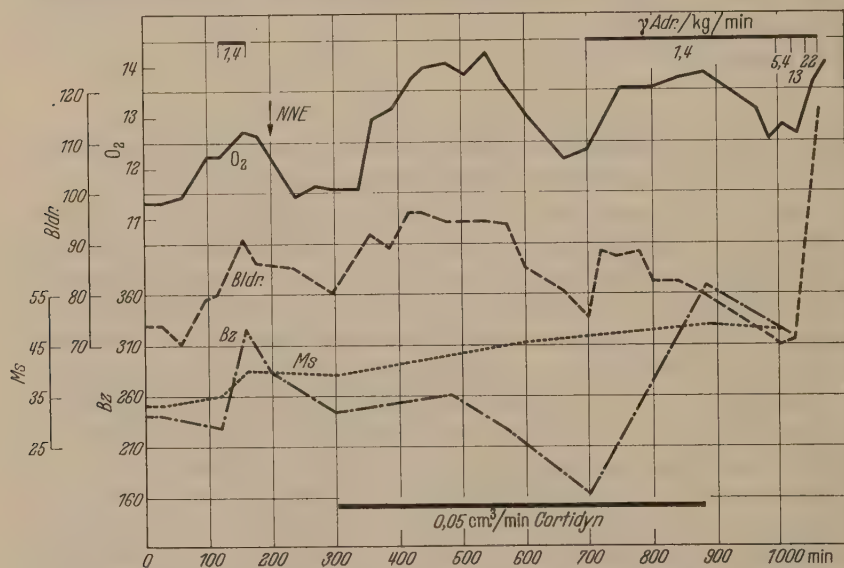


Abb. 4. Der Einfluß einer intravenösen Dauerinfusion von Nebennierengesamtextrakt (Cortidyn) auf den Sauerstoffverbrauch, Blutdruck, Blutzucker und die Blutmilchsäure einer nebenhierenlosen Katze. Katze, 1600 g. Erklärung siehe Abb. 1.

der Cortidyn-DI wieder ab. Durch die Adrenalin-DI wird er stark erhöht. Nach Absetzen der Cortidynzufuhr beginnt er abzufallen. Die Blutmilchsäure steigt während des ganzen Versuchs um geringe Werte von 33 auf $48 \text{ mg}\%$ kontinuierlich an.

Besprechung.

Nach den Beobachtungen von M. Vogt¹⁵ beträgt der tägliche Bedarf des Warmblüters an Nebennierenrindenhormon das 5000fache des Hormongehalts beider Nebennieren, so daß bei der sehr raschen Bildung dieser Hormone in der Nebennierenrinde und Zerstörung in den Organen nach Entfernung beider Nebennieren mit dem sofortigen Ausfall an Nebennierenrindenhormon gerechnet werden muß. Aus dem in Abb. 1 wiedergegebenen Versuch ist zu ersehen, daß der Blutdruck nach Neben-

nierenentfernung wahrscheinlich infolge der Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes kontinuierlich bis auf niedrigste Werte absinkt. Denn während in den ersten Stunden nach Nebennierenentfernung der Kreislauf über eine Herzfrequenzsteigerung und einer mit der Mehrarbeit des Herzens verbundenen Sauerstoffverbrauchszunahme den Blutdruck noch periodisch zu heben vermag, zeigt die von der 6. Std ab zunehmende Diskrepanz zwischen Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch einerseits und der Blutdruckhöhe andererseits, daß über eine Beschleunigung der Herzfrequenz das Versagen des Vasomotorentonus und vielleicht auch die sich entwickelnde Herzmuskelschwäche nicht mehr zu kompensieren sind. REMINGTON⁴ konnte kürzlich an nebennierenlosen Hunden zeigen, daß die blutdrucksteigernde Wirkung intravenöser Adrenalineinjectionen trotz niedrigen Blutdrucks, geringen peripheren Gefäßwiderstands und Herzminutenvolumens bis etwa 30 min vor Eintritt des Todes erhalten blieb. Er hat damit bewiesen, daß die Ansprechbarkeit jedenfalls des Herzens gegenüber Adrenalin durch den Ausfall der Nebennierenrindenhormone primär nicht wesentlich herabgesetzt wird. Im Gegensatz zu diesen Befunden nach intravenösen Einzelinjectionen kleiner Adrenalindosen haben unsere in Abb. 2 und 3 und Tab. 1 wiedergegebenen Versuche gezeigt, daß zur Aufrechterhaltung einer konstanten Blutdruckhöhe nach Nebennierenentfernung die in Form einer intravenösen Dauerinfusion zugeführte Adrenalin- bzw. Arterenolmenge kontinuierlich bis auf das 25fache der Anfangsdosis gesteigert werden muß. Wir haben vermutet, daß diese Abnahme der Ansprechbarkeit des Kreislaufes gegenüber Adrenalin und Arterenol eine Folge der Stoffwechselwirkung beider Verbindungen sein könnte. Denn nur in Gegenwart der glukotropen Nebennierenrindenhormone kann das durch Adrenalin zu Zucker und Milchsäure abgebaute Leber- und Muskelglykogen resynthetisiert, Glykogen aus Eiweiß und Fett neugebildet und so der durch die oxydationsteigernde Wirkung des Adrenalins erhöhte Kohlehydratverbrauch über längere Zeit hin gedeckt werden. Wie aus Abb. 2 und 3 und Tab. 1 hervorgeht, kann, solange O₂-Verbrauch und Blutzuckergehalt ansteigen, der Blutdruck durch die intravenöse DI relativ niedriger Adrenalin- bzw. Arterenoldosen hochgehalten werden. Von dem Zeitpunkt an, in dem der Zuckergehalt des Blutes fast gleichzeitig mit dem Sauerstoffverbrauch absinkt und die Blutmilchsäurewerte stärker ansteigen als zuvor, müssen zur Erhaltung der bestehenden Blutdruckhöhe die zugeführten Adrenalinmengen rasch gesteigert werden; bei weiterem Absinken des Blutzuckers und Sauerstoffverbrauchs läßt sich auch durch hohe Adrenalin- bzw. Arterenolgaben der kritische Abfall des Blutdrucks nicht mehr verhindern. Der Abfall des Blutzuckers, der, wie aus Tab. 1 hervorgeht, durchschnittlich im Anschluß an die intravenöse DI von 4,2 γ Adrenalin/kg/min einsetzt, weist darauf hin,

daß nunmehr die Bildung von Zucker aus Leberglykogen geringer ist als die Zuckerentnahme des Gewebes aus dem Blut. Da, wie LAMBRECHTS¹¹ nachgewiesen hat, Chloralose die Nierenfunktion herabsetzt und die Alkalisierung des Bluts durch intraarterielle Dauerinfusionen von Natriumkarbonat sie noch zusätzlich hemmt, so ist in unseren Versuchen mit einem größeren Zuckerverlust durch Nierenausscheidung nicht zu rechnen. Der gleichzeitig mit dem Absinken des Blutzuckers und mit diesem weitgehend parallel verlaufende Abfall des Sauerstoffverbrauches ist als Folge des herrschenden Substratmangels anzusehen. Abb. 2, 3 und Tab. 1 zeigen schließlich, daß mit dem steilen Abfall des Blutzuckers und Sauerstoffverbrauches ein rascher Anstieg der Blutmilchsäurewerte einhergeht. Wahrscheinlich wird unter dem Einfluß der hohen Adrenalin- bzw. Arterenoldosen und infolge des Zuckermangels überstürzt Muskelglykogen zu Milchsäure abgebaut, die aber wegen des Fehlens der glucotropen Nebennierenrindenhormone energetisch nicht verwertet werden kann und somit den Blutmilchsäurespiegel stark erhöht.

Abb. 4 zeigt, daß nach gleichzeitiger beiderseitiger Nebennierenentfernung die intravenöse Dauerzufuhr von Nebennierengesamtextrakt den Blutdruckabfall verhindert und die normale Ansprechbarkeit des Kreislaufs gegenüber Adrenalin aufrecht erhält. Erst nach Absetzen der Cortidynzufuhr sinkt der Blutdruck unter die vor der Nebennierenentfernung gemessenen Werte ab, reagiert aber auf höhere Adrenalindosen noch mit einer starken Zunahme. Die günstige Wirkung von Nebennierengesamtextrakt und die Wirkungslosigkeit des Desoxycorticosterons in unseren Versuchen sprechen ebenfalls dafür, daß der Grund für die Abnahme der Ansprechbarkeit des Kreislaufsystems gegenüber Adrenalin in einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels zu suchen ist, der durch DOC wenig oder gar nicht beeinflusst wird.

Zusammenfassung.

An narkotisierten Katzen wurde nach beiderseitiger, gleichzeitiger Entfernung der Nebennieren die blutdrucksteigernde Wirkung intravenöser Adrenalin- und Arterenoldauerinfusionen mit deren Einfluß auf Sauerstoffverbrauch, Blutzucker und Blutmilchsäure verglichen. Zur Aufrechterhaltung einer bestimmten Blutdruckhöhe muß nach Nebennierenentfernung die pro Zeiteinheit zugeführte Adrenalin- bzw. Arterenolmenge kontinuierlich erhöht werden. Gleichzeitig steigen Sauerstoffverbrauch, Blutzucker und Blutmilchsäure an. Fallen als Zeichen der Erschöpfung der Glykogenreserven der Leber Blutzucker und O₂-Verbrauch ab, so ist auch durch eine weitere Erhöhung der Adrenalin- bzw. Arterenolzufuhr der Blutdruckabfall nicht mehr aufzuhalten. Gleichzeitig steigen als Folge der erhöhten Mobilisierung des Muskelglykogens die Blutmilchsäurewerte steil an. Diese Vorgänge sind durch Vorbehand-

lung mit Desoxycorticosteronacetat oder durch eine intravenöse Dauerinfusion des wasserlöslichen Desoxycorticosteronglykosids nicht zu beeinflussen, dagegen durch große Dosen Nebennierengsamtextrakt.

Literatur.

- ¹ NOBLE, R. L.: in: PINCUS and THIMANN, *The Hormones*. New York 1950. —
- ² ELLIOT, T. R.: *J. of Physiol.* **49**, 38 (1914). — ³ CLEGHORN, R. A.: *Amer. J. Physiol.* **128**, 133 (1939). — CLEGHORN, R. A., C. ARMSTRONG, D. AUSTEN and G. McVICAR: *Amer. J. Physiol.* **132**, 542 (1941). — ⁴ REMINGTON, J. W.: *Amer. J. Physiol.* **165**, 306 (1951). — ⁵ RAMEY, E. R., M. S. GOLDSTEIN and R. LEVINE: *Amer. J. Physiol.* **165**, 450 (1951). — ⁶ FUCHS: *Z. physiol. Chem.* **221**, 271 (1931). — ⁷ HOLTZ, P.: *Klin. Wschr.* **1950**, 145. — ⁸ KRONEBERG, G., u. H. J. SCHÜMANN: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **208**, 169 (1949). — ⁹ SCHROEDER, W.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **212**, 230 (1951). — ¹⁰ VOGT, M.: *J. of Physiol.* **102**, 341 (1943). —
- ¹¹ LAMBRECHTS, A.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 251 (1931); **110**, 90 (1932). —
- ¹² BAUER, G., u. F. LEMBECK: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **214**, 262 (1952).

Prof. Dr. F. HEIM, Marburg/Lahn, Pharmacol. Institut der Universität.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen (Direktor Prof. Dr. R. SCHOEN).

Untersuchungen über den Isoelektrischen Punkt roter Blutzellen*.

Von
P. DOERING.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Mai 1952.)

Infolge der Unmöglichkeit einer exakten strukturell chemischen Klassifizierung sind physikalische und physikochemische Eigenschaften der Proteine als Grundlage ihrer Einteilung wichtig geworden. Unter ihnen besitzt der „Isoelektrische Punkt“ (IEP) besondere Bedeutung. Als wesentlicher Baustein der Oberflächenstrukturen von Zellen haben Eiweißstoffe auch Einfluß auf ihr physiko-chemisches Verhalten. Ausgehend vom IEP der Proteine ist insbesondere der IEP frei suspendierter roter Blutzellen Gegenstand der Untersuchung geworden.

Die Angaben über die Lage des IEP der Erythrocyten im Schrifttum sind nicht einheitlich und weisen zum Teil eine Differenz von mehreren pH-Einheiten auf (Tab. 1).

Tabelle 1. IEP menschlicher Erythrocyten.

Autor	pH-Wert	Autor	pH-Wert
MICHAELIS u. AIRILA ¹	6,8	KLINKE ⁶	4,6
STRAUB u. MEIER ² . .	6,66—6,78	ABRAMSON ⁷	3,6
MOND ³	5,5	PONDER ⁸	3,5
COULTER ⁴	4,9	JAHNKE, RÜHS u. SCHOLTAN ⁹	3,2
YASUZUMI ⁵	4,6		

Die Ursache der wechselnden Zahlenangaben für den in Wirklichkeit wohl nur wenig variierenden IEP ist offenbar in der benutzten Methodik und in den unterschiedlichen Versuchsbedingungen zu sehen. Bestimmungen mit Hilfe der Anfärbbarkeit von Zellen oder Zellbestandteile durch verschiedene Farbbasen oder -säuren bei wahlweise veränderter aktueller Reaktion¹⁰ müssen aus prinzipiellen Erwägungen und wegen fehlender Genauigkeit der Methode ausscheiden. Die Ermittlung des IEP der Zellen kann mit hinreichender Exaktheit allein durch Messung des Ladungsminimums der Blutzellen mit Hilfe der Kataphorese erfolgen. Diese Methode wird daher den angestellten Versuchen zugrunde gelegt.

* Herrn Prof. Dr. R. SCHOEN zum 60. Geburtstag gewidmet.

Zur Begründung des eingeschlagenen Weges und der benutzten Versuchsbedingungen sei eine kurze theoretische Erörterung vorangestellt.

Der Zellkataphorese liegt die HELMHOLTZ-PERRINSche Gleichung zugrunde, die eine Beziehung zwischen beobachteter Wanderungsgeschwindigkeit v bzw. der auf die Einheit der Feldstärke bezogenen „elektrophoretischen Beweglichkeit“ b und dem elektrischen Grenzflächenpotential ζ , der herrschenden Feldstärke E sowie der Dielektrizitätskonstanten ε und der inneren Reibung η der Versuchslösung herstellt.

$$v = \frac{\varepsilon \cdot \zeta \cdot E}{6\pi \cdot \eta} \quad (\text{cm sec}^{-1}) \quad (1)$$

bzw.

$$b = \frac{\varepsilon \cdot \zeta}{6\pi \cdot \eta} \left(\frac{\text{cm}^2}{\text{Volt sec}} \right). \quad (1a)$$

In der Ableitung der Formeln faßt man den zentralen Ladungsträger als Kugelkondensator auf, dessen äußere Feldgrenze im Unendlichen liegt. Für die elektrische Oberflächenspannung gilt dann, wenn q die elektrische Leitung und r den Radius des Ladungsträgers bedeuten:

$$\zeta = \int_{x_1=r}^{x_2=\infty} \frac{q}{4\pi\varepsilon r^2} dx = \frac{q}{4\pi\varepsilon r}. \quad (2)$$

Diese Beziehung ergibt mit der STOKESSchen Formel ($k = 6\pi\eta rv$) und dem elektrischen Kraftgesetz ($k = q \cdot E$) die HELMHOLTZ-PERRINSche Gleichung. Die Ableitung für die elektrische Oberflächenspannung nach Gl. (2) setzt die Abwesenheit weiterer elektrischer Ladungsträger ($x_2 = \infty$!) im Versuchsgut voraus und schränkt damit die allgemeine Gültigkeit der HELMHOLTZ-PERRINSchen Gleichung ein. Der Verwendung elektrolytfreier Zellsuspension bei Untersuchung an Blutzellen stehen andererseits gewichtige Gründe entgegen. Nach Untersuchungen von HÖBER¹¹ büßen Erythrocyten im elektrolytfreien Milieu infolge Störung des Glykogenstoffwechsels der Zellmembran ihre physiologische Kationen-Impermeabilität ein. Es muß angenommen werden, daß Elektrolytverschiebungen durch die Zellgrenzfläche das elektrische Oberflächenpotential und den IEP in unkontrollierbarer Weise verändern.

Weiterhin setzt die Variierung der aktuellen Reaktion zur Auffindung des IEP die Verwendung von Puffersystemen voraus, die als solche schwache Elektrolytmischungen darstellen.

Aus den beiden angeführten Gründen ergibt sich also die Notwendigkeit, die Untersuchungen in elektrolythaltiger Lösung vorzunehmen. Das elektrolythaltige Milieu schafft aber besondere, die elektrophoretische Beweglichkeit der Zellen verändernde Bedingungen. Die äußere Grenze des die Zellen umgebenden elektrischen Feldes rückt infolge des Elektrolytgehaltes der Suspension an die Zelloberfläche heran. Dabei gruppieren sich die Elektrolyte in Form einer Ionenwolke (diffuse Doppelschicht) um die Zelle. Für das Oberflächenpotential gilt dann:

$$\zeta = \int_{x_1=r}^{x_2=r+d} \frac{q}{4\pi\varepsilon r^2} dx = \frac{q}{4\pi\varepsilon \cdot r} = \frac{q}{4\pi\varepsilon \cdot (r+d)}. \quad (3)$$

Durch den „Salzeffekt“ wird also das Oberflächenpotential herabgesetzt. Entscheidend für das Ausmaß der Verminderung ist der mittlere Durchmesser der Ionenwolke d , dessen Wert durch die Ionenstärke μ ($\mu = 0,5 \sum m_i \cdot z_i^2$) bestimmt wird (m = molare Konzentration, z = Wertigkeit des Ions) (Abb. 1). Mit steigender Ionenstärke vermindert sich das ζ -Potential.

Von maßgeblicher Bedeutung für den Ausfall der Messungen ist also über die Faktoren der HELMHOLTZ-PERRINSchen Formel hinaus die

genaue Berücksichtigung der Ionenstärke μ der Versuchslösung, die möglichst niedrig und konstant gehalten werden muß.

Bei den Kataphoreseversuchen wird das Zellgut in isotonischer Saccharose-Kochsalzlösung aufgeschwemmt, deren p_H -Wert mit Hilfe des MICHAELIS-Puffers (Natriumacetat-Veronalnatriumgemisch) eingestellt ist. Die Ionenstärke der Untersuchungslösung beträgt nur 0,012 und wird den dargelegten theoretischen Anforderungen gerecht. Den Untersuchungen dient eine gemeinsam mit FRITZE entwickelte Kataphoreseapparatur^{12, 13}. Die aktuelle Reaktion der Untersuchungslösung

wird ionometrisch bestimmt. Den Auswertungen dient die experimentell gefundene elektrophoretische Beweglichkeit b der Zellen. Messungen bei der Ionenstärke 0,012 lassen eine Abhängigkeit der Beweglichkeit roter Zellen von der Wasserstoffionenkonzentration der Untersuchungslösung finden.

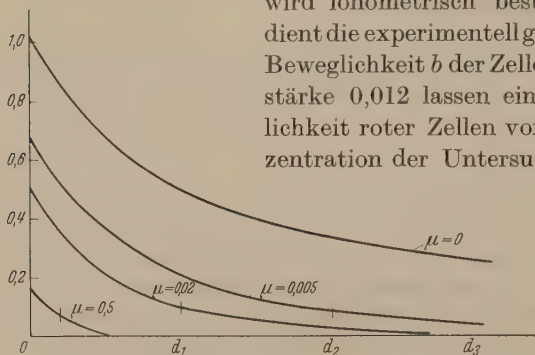


Abb. 1.

thrycyten zu verzeichnen. Ein völliger, den IEP der Zellen kennzeichnender Bewegungsstillstand im elektrischen Feld ergibt sich bei einem p_H von 4,2. Mit weiter steigender Wasserstoffionenkonzentration der Suspension kehrt sich die Wanderungsrichtung unter steilem Anstieg der elektrischen Beweglichkeit um. Die Erythrocyten verhalten sich also wie Ampholyte. Das amphotere Verhalten der roten Zellen ist dabei durch die Ampholytnatur der Oberflächenbausteine selbst und nicht durch adsorbierte Serumproteine bedingt, da nach mehrmaligem Waschen der Zellen sich keine nennenswerte Verschiebung des IEP feststellen läßt.

Da die Elektrolyte Beweglichkeit und Oberflächenpotential der Zellen verändern, ist der in der Untersuchungslösung der Ionenstärke 0,012 bei p_H 4,2 gefundene Umkehrungspunkt der Wanderungsrichtung nur ein Näherungswert des IEP. Es wurde daher versucht, durch Messungen bei verschiedenen Ionenstärken der Suspension auf den allein eindeutig definierten IEP bei der Ionenstärke 0 (d. h. bei Elektrolytfreiheit der Suspension) zu extrapolieren. In der Abb. 2 sind die IEP für Erythrocyten in Natrium- und Kaliumchloridlösungen verschiedener Ionenstärke angegeben.

In dieser graphischen Darstellung (Abb. 2) gruppieren sie sich bei dem untersuchten Ionenstärkenbereich in guter Annäherung auf Geraden, deren Verlängerungen die die Ionenstärke 0 angegebene Ordinatenachse bei p_H 3,6 schneiden.

Mit steigender Wasserstoffionenkonzentration (fallender p_H -Zahl) ist eine Herabsetzung der elektrophoretischen Beweglichkeit der anodisch strömenden Ery-

Während für Natrium- und Kaliumchloridlösungen die Erythrocyten im Bereich höherer Ionenstärke signifikant von einander abweichende IEP-Werte aufweisen, ergibt sich für die Ionenstärke 0 durch Extrapolation ein praktisch übereinstimmender Wert bei p_H 3,6. Der IEP roter Blutzellen muß daher bei einem p_H von 3,6 angenommen werden. Es darf wohl vermutet werden, daß die unterschiedlichen Werte des IEP in Tab. I durch verschiedene Ionenstärken der Versuchslösungen bedingt sind. Varianz und Vieldeutigkeit des IEP bei inkonstanter Ionenstärke gehen aus Abb. 2 hervor.

Da das Hämoglobin mit 33% der Trockensubstanz den wesentlichen Baustein roter Zellen ausmacht, ist bei seiner Ampholytnatur eine maßgebliche Beteiligung des Blutfarbstoffes an der Lage des IEP zu vermuten. Nach MICHAELIS¹ hat das Hämoglobin seinen IEP bei einem p_H

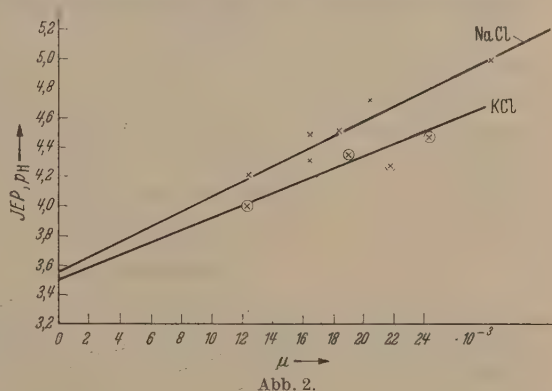


Abb. 2.

von 6,77. Die Differenz der Werte spricht gegen eine wesentliche Bedeutung des Hämoglobins für die Lage des IEP roter Zellen. Eine Erklärung ist wohl in den besonderen physiko-chemischen Eigenschaften der Erythrocytenoberfläche selbst zu suchen. Mikrochirurgische Maßnahmen¹⁴, Osmose- und Hämolyseversuche erweisen das Bestehen einer Zellmembran, deren Dicke zwischen 33 Å und 200 Å (bestimmt mit Hilfe elektrischer Kapazitätsmessungen) beträgt¹⁵. Sicherlich ist danach die Dicke der Erythrocytenmembran für Abschluß und Trennung des Hämoglobins vom umgebenden Medium voll ausreichend. Auch Leitfähigkeitsmessungen an Erythrocytensuspensionen sprechen in gleicher Richtung. Messungen mit niederfrequentem Wechselstrom lassen unter Benutzung der MAXWELLSchen Gleichung¹⁶ einen hohen spezifischen Widerstand intakter roter Zellen finden. Bestimmungen mit hochfrequentem Wechselstrom ergeben eine wesentlich höhere, einer etwa 0,4% igen Natriumchloridlösung entsprechende Leitfähigkeit. Dieser Wert entspricht aber der Leitfähigkeit des Zellinneren. Nach Hämolyse der Zellen ergeben sich bei Untersuchungen mit nieder- und hochfrequentem Wechselstrom gleiche Leitfähigkeitswerte. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Erythrocytengrenzschicht selbst Ursache des hohen Widerstandes darstellt und wie ein Isolator das Zellinnere vom Suspensionsmedium trennt. Damit wird verständlich, daß das Hämoglobin trotz hoher Konzen-

tration in der Zelle ohne Bedeutung für die Lage des IEP der Erythrocyten ist, auf die Lage des IEP haben offenbar lediglich die Bausteine der eigentlichen Zellgrenzfläche Einfluß. Nach Untersuchungen von PARPAT und DZIEMIAN¹⁷ setzt sich die Erythrocytenmembran im wesentlichen aus Lipoiden (zu $\frac{1}{4}$ Cholesterin, zu $\frac{3}{4}$ Phosphatide) und Proteinen etwa im Verhältnis 1:1,7 zusammen. Unter den Phosphatiden herrscht mit 75% der Fraktion das Cephalin vor, das sauren Charakter besitzt. Im Vergleich zu den Proteinen des Serums (Albumin 4,64, Globuline 5,1 und 6,2) ist der IEP der Erythrocyten mit 3,6 weit in das saure Gebiet verschoben. Die Ursache liegt wohl in dem sauren Charakter der Lipoide der Zellgrenzflächen. Da Erythrocyten an Grenzflächen von ölicher und wäßeriger Phase sich im Gegensatz zu den Leukocyten hydrophob verhalten¹⁸, ist gefolgert worden, daß die Lipoide sich vornehmlich in der äußersten Oberflächenschicht gruppieren. Ein besonderer Einfluß der Lipoide auf die stark ins saure Gebiet verschobene Lage des IEP der Erythrocyten wird dadurch verständlich.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe der mikroskopischen Kataphorese werden Untersuchungen über die Lage des IEP von Erythrocyten angestellt. Die theoretischen Grundlagen werden besprochen. Der IEP der Erythrocyten ist von der Ionenstärke der Suspensionslösung abhängig und liegt bei der geringen Ionenstärke von 0,012 bei p_H 4,2. Durch Extrapolieren wird seine Lage bei Ionenstärke 0 bei p_H 3,6 ermittelt. Für die Lage des IEP sind die Membranbausteine der Erythrocyten selbst verantwortlich. Seine weite Verschiebung in das saure Gebiet ist offenbar durch den Lipoidreichtum der äußeren Zellgrenzfläche bedingt. Dem Hämoglobin kommt infolge physiko-chemischer Eigenschaften der Zellgrenzschicht trotz hoher cellularer Konzentration keine Bedeutung zu.

Literatur.

- ¹ MICHAELIS, L., u. AIRILA: Biochem. Z. **118**, 144 (1921). — ² STRAUB, H., u. MEIER: Biochem. Z. **134**, 606 (1923). — ³ MOND, R.: Pflügers Arch. **208**, 574 (1925). — ⁴ COULTER, C. B.: J. Gen. Physiol. **3**, 309 (1921). — ⁵ YASUZUMI: Protoplasma **2**, 126 (1927). — ⁶ KLINKE: in: LICHTWITZ-LIESEGANG-SPIRO: Med. Kolloidlehre **3**, 412. Dresden 1935. — ⁷ ABRAMSON, A.: Amer. J. Gen. Phys. **14**, 163 (1930). — ⁸ PONDER: Blood **5**, 350 (1951). — ⁹ JAHNKE, K., G. RÜHS u. W. SCHOLTAN: Klin. Wschr. **28**, 690 (1950). — ¹⁰ FISCHINGER, A.: Z. Zellforschg **3**, 169 (1926). — ¹¹ HÖBER, R.: Die physikalische Chemie der Zellen und Gewebe, S. 276. Bern 1947. — ¹² DOERING, P.: Inauguraldissertation, Göttingen 1949. — ¹³ FRITZE, E.: Z. klin. Med. **147**, 568 (1951). — ¹⁴ PÉTERFI: Naturwiss. **11**, 81 (1918). — ¹⁵ HÖBER, R.: Phys. Chemie der Zellen und Gewebe. Bern 1947. — ¹⁶ MAXWELL, C.: Tract. a. Treat a. Electric. and Magn. Oxford 1873. — ¹⁷ PARPAT, A. K., and DZIEMIAN: Cold Spring Harbor Symp. **8**, 17 (1940). — ¹⁸ MUDD, S., and E. B. H. MUDD: J. Gen. Physiol. **14**, 733 (1931).

Dr. P. DOERING, Göttingen, Medizinische Universitäts-Klinik.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg
(Vorstand: Prof. Dr. F. EICHHOLTZ).

Über den Einfluß von Oxalat, Citrat, Fluorid und Phloridzin auf die Zerstörung der Thrombokinase durch Bienengift und Schlangengifte*.

Von

A. FLECKENSTEIN und O. FETTIG.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. März 1952.)

Es ist seit langem bekannt, daß die Gifte einiger Colubriden, z. B. von *Naja naja* (Kobra), *Naja flava* (Kap-Kobra) und von *Sepedon haemachates* (afrikanische Speischlange), die Blutgerinnung in vitro hemmen können (vgl. 7). Auch die Toxine von *Agkistrodon contortrix* (amerikanische Moccasin-Schlange) und *Agkistrodon piscivorus* (amerikanische Wassermoccasin-Schlange) heben — im Gegensatz zu den meisten anderen Viperiden-Giften — die Blutkoagulation auf¹². Bienengift besitzt ebenfalls gerinnungshemmende Effekte.

Die genannten Colubriden-Gifte inaktivieren nach übereinstimmender Auffassung die Thrombokinase (LINK¹¹, KRUSE und DAM¹⁰). Aber auch Bienengift scheint nach Befunden von DYCKERHOFF und MARX² auf die gleiche Weise zu wirken. Dagegen ist über den Mechanismus der Blutgerinnungshemmung durch die Toxine von *Agkistrodon contortrix* und *Agkistrodon piscivorus* bisher offenbar nichts Näheres bekannt.

In vorausgegangenen Untersuchungen ist von uns^{4, 5} beobachtet worden, daß die Bienengift- und Schlangengift-Wirkungen auf den Eidotter durch Phosphatase-Inhibitoren (Natriumfluorid, Natriumoxalat, Natriumcitrat, Phloridzin usw.) zu hemmen sind; auch das dehydrasen-inaktivierende Prinzip in Bienengift und Schlangengiften³ ließ sich durch Natriumfluorid und Natriumcitrat erheblich abschwächen. Es ergab sich hieraus die Frage, ob unter Umständen auch die Wirkung von Bienengift und Schlangengiften auf die Thrombokinase durch diese Substanzen gebremst werden kann.

* Herrn Prof. Dr. E. KEESER zum 60. Geburtstag gewidmet.

Experimenteller Teil.

I. Der Effekt von Natriumoxalat, Natriumcitrat und Natriumfluorid auf die Thrombokinas-Inaktivierung.

Methodik.

Thrombokinas kam in Form von Thromboplastin-Roche Ro 1-4476/230* zur Anwendung. Dieses Präparat aus Lunge enthält einen kleinen Zusatz von Gelatine, wodurch eine Verfestigung des Ampulleninhalts bei Temperaturen unter 20° C eintritt. Thromboplastin wurde im Eisschrank aufbewahrt und jeweils erst vor Entnahme der benötigten Menge im Wasserbad von 38° C verflüssigt.

Oxalat-Plasma wurde durch 15 min Zentrifugieren mit 3000 Umdr./min aus Oxalatblut (1,0 cm³ 0,1 mol Natriumoxalat-Lösung + 9,0 cm³ frisches menschliches Blut) hergestellt.

Stammlösung von Bienengift und Schlangengiften (meist Konz. 1 : 1000 jeweils in 0,6%iger NaCl-Lösung) wurde stets frisch aus den Trockengiften zubereitet. Reste der Lösungen wurden im Eisschrank bei 2° C aufbewahrt und nicht länger als 3 Tage verwendet. Bienengift (Charge 2/48) erhielten wir von Herrn Prof. Dr. Dr. W. NEUMANN, Würzburg, Kobragift von Herrn Prof. TH. WIELAND, Mainz, die übrigen Gifte von der Fa. van Wankum & Gätjens, Hamburg 1, Heidenkampsweg 32.

Im einzelnen wurde in Anlehnung an die Methode von QUICK mit folgenden Versuchsanordnungen gearbeitet:

I. Bestimmung der normalen Koagulationszeit mit unvergifteter Thrombokinas:

- a) 0,1 cm³ Oxalat-Plasma, 5 min im Wasserbad bei 38° C erwärmt;
- b) 0,07 cm³ Thromboplastin + 0,03 cm³ 0,6%ige NaCl-Lösung, ebenfalls 5 min im Wasserbad bei 38° C gehalten. Nach Ablauf von 5 min wird b zu a hinzupipettiert und 1 min später noch
- c) 0,1 cm³ $\frac{1}{40}$ mol CaCl₂-Lösung (Temperatur ebenfalls 38° C) zur Recalcifizierung in das Plasma-Thrombokinas-Gemisch gegeben.

Anschließend wird alle Sekunden mit einer Platinöse durch die Mischung (a + b + c) gefahren und die Zeitspanne vom Zusatz von c bis zum Haften des ersten Fibrinfadens an der Öse mit einer Stoppuhr festgestellt.

Als normale Koagulationszeit bei Verwendung nicht vergifteter Thrombokinas ergab sich ein Mittelwert von 14,4 ($\pm 0,22$) sec (30 Bestimmungen). Der mittlere Fehler der Einzelbeobachtung betrug $\pm 1,19$ sec.

II. Bestimmung der Koagulationszeit mit vergifteter Thrombokinas:

- a) 0,1 cm³ Oxalat-Plasma, 5 min im Wasserbad bei 38° C erwärmt;
- b) 0,07 cm³ Thromboplastin + 0,02 cm³ 0,6%ige NaCl-Lösung + 0,01 cm³ Schlangengift- bzw. Bienengift-Stammlösung. Es wurde jeweils ein Vielfaches der Mischung b angesetzt und dann nach 5 bzw. 10 bzw. 20 bzw. 30 min Inkubationszeit der Gifte bei 38° C 0,1 cm³ der Mischung b zu a hinzupipettiert.
- c) 1 min später Recalcifizierung mit 0,1 cm³ $\frac{1}{40}$ mol CaCl₂-Lösung und Bestimmung der Koagulationszeit wie bei Ansatz I.

Falls sich nach 10—15 min noch kein Fibrinfaden gebildet hatte, wurde geprüft, ob Zusatz von 0,07 cm³ unvergiftetem Thromboplastin zur Gerinnung führt.

III. Bestimmung der Koagulationszeit mit Thrombokinas, die bei gleichzeitiger Anwesenheit von Natriumoxalat, Natriumcitrat oder Natriumfluorid vergiftet worden war:

- a) 0,1 cm³ Oxalat-Plasma, 5 min im Wasserbad bei 38° C erwärmt;
- b) 0,07 cm³ Thromboplastin + 0,02 cm³ 0,25 mol Natriumoxalat-Lösung (bzw. Natriumcitrat- bzw. Natriumfluorid-Lösung) + 0,01 cm³ Schlangengift- bzw.

* Für die Überlassung des Präparates sind wir der Deutschen Hoffmann-La Roche A.G. sehr zu Dank verpflichtet.

Bienengift-Stammlösung. Es wurde jeweils wieder ein Vielfaches dieser Mischung b angesetzt und dann 0,1 cm³ der Mischung b nach 5, bzw. 10, bzw. 20, bzw. 30 min Inkubationszeit bei 38° C entnommen und zu a hinzupipettiert.

c) 1 min später Recalcifizierung mit einer größeren CaCl₂-Menge als gewöhnlich (0,2 cm³ $\frac{1}{16}$ mol CaCl₂-Lösung), da auch die in Mischung b vorhandenen Ca⁺⁺-entionisierenden Stoffe abgesättigt werden müssen. Alles übrige wie bei Ansatz II.

Um den Einfluß dieser veränderten Konzentrationen auf die Gerinnung festzustellen, wurden auch giftfreie Kontrollen zu Ansatz III geprüft; diese enthielten in der Mischung b 0,01 cm³ 0,6%ige NaCl-Lösung anstatt 0,01 cm³ Schlangengift- bzw. Bienengift-Stammlösung. Die normalen Koagulationszeiten waren bei diesen giftfreien Kontrollen regelmäßig länger als bei Ansatz I: wenn die Mischung b 0,02 cm³ 0,25 mol Natriumoxalat-Lösung enthielt, betrug die normale Koagulationszeit nach der Recalcifizierung mit 0,2 cm³ $\frac{1}{16}$ mol CaCl₂-Lösung 22,5 ($\pm$ 0,63) Sekunden im Mittel aus 15 Versuchen. Bei Verwendung von Natriumcitrat in der Mischung b wurde in 9 Versuchen ein mittlerer Wert von 20,8 ($\pm$ 1,33) sec gefunden. Bei 11 Versuchen mit Natriumfluorid trat die Koagulation im Mittel nach 27,7 ($\pm$ 0,93) sec ein.

Ergebnisse.

a) Schlangengifte.

In Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur¹⁰ geht die Thrombokinase-Aktivität in einem Kobragift-Thromboplastin-Gemisch (0,07 cm³ Thromboplastin + 0,02 cm³ 0,6%ige NaCl-Lösung + 0,01 cm³ Kobragift-Stammlösung 1:1000) rasch verloren. Schon nach 5 min Giftinkubation stieg die Gerinnungszeit in unseren Versuchen (vgl. Abb. 1) von dem Normalwert von ca. 15 sec auf 4 bis 5 min an; bei 20 min Inkubation wurde die Gerinnungszeit auf 7—8 min verlängert und bei weiterer Einwirkung von Kobragift kamen dann überhaupt keine Fibrinfäden mehr zustande. Wichtig ist, daß die Fähigkeit, ein regelrechtes Koagulum zu bilden, schon eher verloren geht, als die Fähigkeit, noch einzelne Fibrinfäden zu erzeugen. Dies gilt auch für die anderen im folgenden geprüften Gifte. Tatsächlich scheint durch Kobragift nur die Thrombokinase geschädigt zu werden; denn auch nach unseren Beobachtungen läßt sich bei nachträglichem Zusatz von 0,07 cm³ unvergiftetem Thromboplastin in recalcifizierten ungerinnbaren Gemischen innerhalb von $\frac{1}{2}$ min eine normale Koagulation hervorrufen:

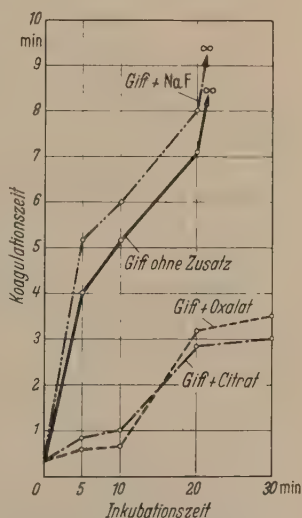


Abb. 1. Hemmung der thrombokinase-zerstörenden Wirkung von Kobragift (Konz. 1:10000) durch Natriumoxalat und Natriumcitrat. Das Gift-Thromboplastin-Gemisch hat nach 20 min seine Thrombokinase-Aktivität weitgehend verloren. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Natriumoxalat und Natriumcitrat im Gift-Thromboplastin-Gemisch wird die Thrombokinase-Zerstörung gehemmt. Natriumfluorid läßt keine Wirkung erkennen.

Viel geringer sind dagegen die thrombokinase-inaktivierenden Effekte von Kobragift, wenn in der Thromboplastin-Kobragift-Mischung gleichzeitig noch Natriumoxalat oder Natriumcitrat anwesend ist (Methodik vgl. Ansatz III). Abb. 1 zeigt, daß unter diesen Bedingungen nach 5—10 min Giftinkubation immer noch Gerinnungszeiten unter 1 min beobachtet werden können. Eine längerdauernde Gifteinwirkung führt aber auch hier zu einer stärkeren Zunahme der Gerinnungszeiten. Natriumoxalat und Natriumcitrat hemmen also in dem geprüften Konzentrationsbereich (0,05 mol Konzentration) die Thrombokinase-Inaktivierung sehr deutlich, wenn auch nicht vollständig. Im Gegensatz dazu war Natriumfluorid unter den gleichen Versuchsbedingungen unwirksam.

Sepedon haemachates-Toxin inaktivierte die Thrombokinase in den gleichen Konzentrationen wie Kobragift. Auch hierbei zeigten Natriumoxalat und Natriumcitrat abschwächende Effekte, während Natriumfluorid die Zerstörung der Thrombokinase nicht aufhalten konnte. Wesentliche Unterschiede gegenüber Kobragift traten nicht in Erscheinung.

Die Ergebnisse bei Verwendung von *Agkistrodon contortrix*-Toxin sind aus Abb. 2 ersichtlich. Schon nach 10 min Inkubation des Thromboplastin-Gift-Gemisches (Giftkonzentration im Gemisch 1:10000) tritt ein fast völliger Verlust der Thrombokinase-Aktivität ein. Meist ist dann 10—15 min nach der Recalcifizierung noch kein Koagulum festzustellen. Wird dagegen sofort nach der Recalcifizierung 0,07 cm³ unvergiftetes Thromboplastin hinzugesetzt, so erfolgt die Koagulation mit annähernd normaler Zeit (ca. 30 sec).

Auffällig ist, daß ein späterer Zusatz von unvergiftetem Thromboplastin in das recalcifizierte Gemisch gewöhnlich wirkungslos ist; dies scheint dafür zu sprechen, daß bei längerer Einwirkung von *Agkistrodon contortrix*-Gift auf das recalcifizierte Oxalat-Plasma noch weitere für die Gerinnung wichtige Faktoren geschädigt werden.

Auch die thrombokinase-zerstörende Fähigkeit von *Agkistrodon contortrix*-Gift wird durch Natriumoxalat und Natriumcitrat in charakteristischer Weise vermindert (vgl. Abb. 2). Dagegen ist Natriumfluorid ein weit schwächerer Antagonist. Entsprechende Versuche mit dem Toxin von *Agkistrodon piscivorus* führten zu ganz ähnlichen Ergebnissen.

Bei 30 min Erhitzung auf 60° C wird die Wirkung von *Agkistrodon contortrix*-Toxin auf die Blutgerinnung aufgehoben; das gleiche wird bei Kobragift nach Befunden von KRUSE und DAM¹⁰ durch 45 min Erhitzung auf 72° C erreicht.

b) Bienengift.

Eine Inaktivierung der Thrombokinase ist als Ursache der koagulations-hemmenden Wirkung des Bienengifts schon von DYCKERHOFF und MARX² nachgewiesen worden. Unsere eigenen Ergebnisse stehen damit in guter Übereinstimmung; denn auch in unseren Bienengift-Thromboplastin-Gemischen (Bienengift-Konzentration 1:5000—1:10000) trat innerhalb 20—30 min ein fast völliger Verlust der Thrombokinase-Akti-

vität ein. Die anderen für die Gerinnung nötigen Faktoren wurden dagegen — ähnlich wie bei Einwirkung von Kobra- und Sepedon haemachates-Gift — nicht wesentlich beeinträchtigt; dementsprechend konnte frisches unvergiftetes Thromboplastin — wie schon DYCKERHOFF und MARX mitteilten — den durch Bienengift blockierten Gerinnungsprozeß im recalcifizierten Plasma jederzeit normalisieren.

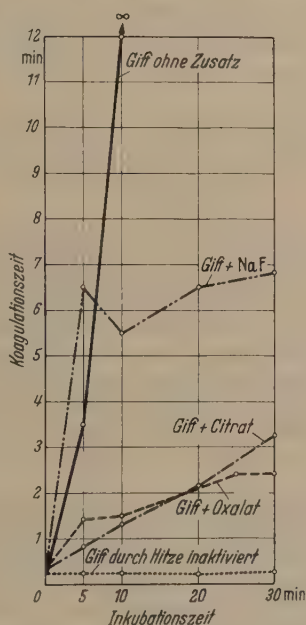


Abb. 2.

Abb. 2. Hemmung der thrombokinase-zerstörenden Wirkung von *Agkistrodon contortrix*-Toxin (Konz. 1:10 000) durch Natriumfluorid, Natriumoxalat und Natriumcitrat. Das Gift-Thromboplastin-Gemisch hat nach 10 min seine Thrombokinase-Aktivität fast völlig verloren (Koagulationszeit 12 min). Bei gleichzeitiger Anwesenheit von NaF, Citrat und Oxalat im Gift-Thromboplastin-Gemisch wird die Giftwirkung abgeschwächt. Durch 30 min Erhitzung des Giftes auf 60° C tritt ein völliger Verlust der thrombokinase-zerstörenden Wirkung ein.

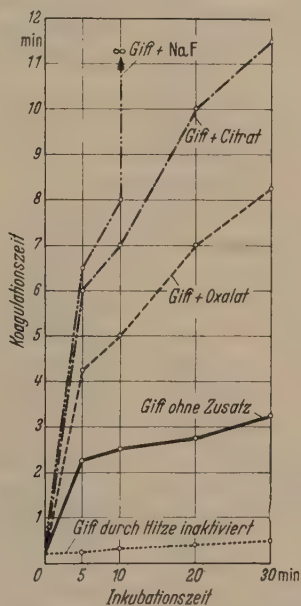


Abb. 3.

Abb. 3. Beeinflussung der thrombokinase-zerstörenden Wirkung von Bienengift (Konz. 1:20 000) durch Natriumfluorid, Natriumcitrat und Natriumoxalat. Die thrombokinase-zerstörende Wirkung des Bienengiftes wird durch die gleichzeitige Anwesenheit von Fluorid, Citrat und Oxalat im Gift-Thromboplastin-Gemisch sogar gefördert. Hochgradige Abschwächung des Bienengiftes durch 1 Std Erhitzung der Stammlösung 1:2000 auf 95° C.

Der spezielle Mechanismus der Thrombokinase-Zerstörung durch Bienengift scheint jedoch ein anderer als bei den Schlangengiften zu sein; denn Natriumoxalat und Natriumcitrat haben gegenüber Bienengift keinen abschwächenden Effekt. In Ansätzen mit Bienengift in Konzentration 1:20 000 (0,07 cm³ Thromboplastin + 0,02 cm³ 0,25 mol Natriumoxalat- bzw. -citrat- bzw. -fluorid-Lösung + 0,01 cm³ Bienengift-Stammlösung 1:2000) wirkte sich die Anwesenheit von Oxalat, Citrat und Fluorid sogar eindeutig fördernd auf die Thrombokinase-Zerstörung aus (vgl. Abb. 3).

Eine ganze Reihe von Versuchen führte immer wieder zu diesem ganz unerwarteten Ergebnis.

Auffällig ist auch, daß das thrombokinase-zerstörende Prinzip in Bienengift eine erheblich größere Hitzeresistenz besitzt als das entsprechende Prinzip in Kobra- und Agkistrodon contortrix-Gift. Erst bei 1 Std Erhitzung der Bienengift-Stammlösung 1:1000 auf 95° C trat ein bedeutender Aktivitätsverlust ein (vgl. Abb. 4). Temperaturen von 70° C waren dagegen innerhalb 30 min ohne Wirkung.

II. Der Effekt von Phloridzin auf die Thrombokinase-Inaktivierung durch Bienengift und Schlangengifte.

Methodik.

Für die Versuche wurde ein Thromboplastin-Phloridzin-Gemisch (Mischungsverhältnis 15 mg Phloridzin in Substanz/1,0 cm³ Thromboplastin) hergestellt. Dieses Gemisch hat praktisch die gleiche Thrombokinase-Aktivität wie das reine Thromboplastin: Die normale Koagulationszeit betrug bei Verwendung des Gemisches in 6 Versuchen 17,0 ($\pm 1,1$) sec gegenüber 14,4 ($\pm 0,22$) sec bei 30 Bestimmungen mit reinem Thromboplastin.

Die Versuchsanordnung in den gifthaligen Ansätzen war folgende:

a) 0,1 cm³ Oxalat-Plasma, 5 min im Wasserbad bei 38° C erwärmt;

b) 0,07 cm³ reines Thromboplastin (bzw. Thromboplastin-Phloridzin-Gemisch) + 0,02 cm³ 0,6%ige NaCl-Lösung + 0,01 cm³ Schlangengift- bzw. Bienengift-Stammlösung. Es wurde jeweils ein Vielfaches der Mischung b angesetzt und dann nach 5 bzw. 10 bzw. 20 bzw. 30 min Inkubationszeit der Gifte bei 38° C 0,1 cm³ der Mischung b zu a hinzupipettiert.

c) 1 min später Recalcifizierung mit 0,1 cm³ $\frac{1}{40}$ mol CaCl₂-Lösung und Bestimmung der Koagulationszeit wie gewöhnlich.

Aus Tab. I ist die Schutzwirkung zu ersehen, die Phloridzin gegenüber der Thrombokinase-Zerstörung durch Schlangengifte ausüben kann. Tatsächlich wird in einem Thromboplastin-Phloridzin-Gemisch die Thrombokinase gegenüber den Giften von Kobra, Sepedon haemachates, Agkistrodon contortrix und Agkistrodon piscivorus stabilisiert; dagegen nimmt Bienengift wieder eine Sonderstellung ein und ist durch Phloridzin in seiner thrombokinase-inaktivierenden Fähigkeit nicht zu hemmen. Eine Förderung der Bienengift-Wirkung durch Phloridzin wurde nicht beobachtet.

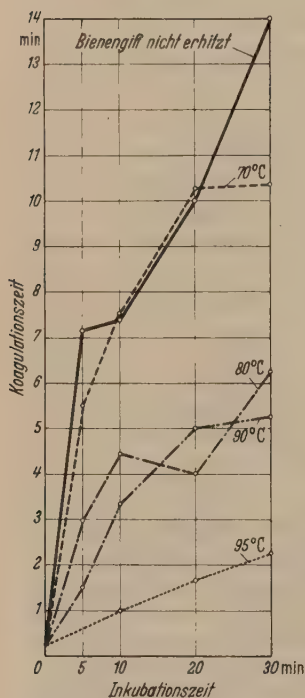


Abb. 4.

Inaktivierung des thrombokinase-zerstörenden Prinzips in Bienengift (Konz. 1:10000) durch Hitze. Erst durch 30 min Aufenthalt der Stammlösung 1:1000 im Wasserbad von 80 bzw. 90° C wird Bienengift stärker abgeschwächt; nach 1 Std Erhitzung auf 95° C ist Bienengift größenteils, aber noch nicht völlig inaktiviert.

Tabelle 1. *Einfluß von Phloridzin auf die Thrombokinase-Inaktivierung**.

Gifte und Konzentration	Dauer der Inkubation bei 38° C min	Gerinnungszeiten ohne Phloridzin		Gerinnungszeiten mit Phloridzin	
		min	sec	min	sec
Kobra 1 : 10000	5	11	00	1	20
	10	ungerinnbar		2	00
	20	ungerinnbar		4	00
	30	ungerinnbar		4	30
Agkistrodon contortrix 1 : 10000 .	5	3	50	1	20
	10	ungerinnbar		2	20
	20	ungerinnbar		3	30
	30	ungerinnbar		4	00
Agkistrodon piscivorus 1 : 10000 .	5	ungerinnbar		3	30
	10	ungerinnbar		3	40
	20	ungerinnbar		7	00
	30	ungerinnbar		10	00
Sepedon haemachates 1 : 10000. .	5	6	30	1	25
	10	8	00	2	00
	20	9	35	2	40
	30	ungerinnbar		3	10
Bienengift 1 : 10000	5	7	00	6	40
	10	7	45	7	00
	20	10	20	9	20
	30	13	30	11	00

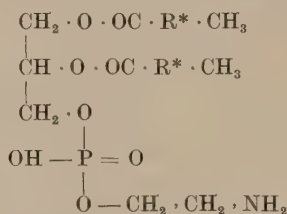
* Die Ansätze wurden als ungerinnbar angesehen, wenn sich 15 min nach der Recalcifizierung noch kein Fibrinfaden gebildet hatte.

Besprechung.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen zunächst, in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur, daß die Hemmung der Blutgerinnung durch Bienengift sowie durch Kobra- und Sepedon haemachates-Gift auf einer raschen Zerstörung der Thrombokinase beruht. Auch die Toxine von Agkistrodon piscivorus und Agkistrodon contortrix heben die Thrombokinase-Aktivität auf. Bienengift und die genannten Schlangengifte scheinen jedoch die Thrombokinase nicht nach dem gleichen Mechanismus anzugreifen; denn der thrombokinase-zerstörende Effekt der Schlangengifte ist durch Oxalat, Citrat und Phloridzin hemmbar, während die Wirkungen von Bienengift bei gleicher Versuchsanordnung durch Oxalat und Citrat sogar gefördert werden. Diese Ergebnisse mit Thrombokinase lassen also größere Wirkungsunterschiede zwischen Bienengift und den genannten Schlangengiften erkennen als die bisherigen Befunde an den Muskeldehydrasen und an Eidotter^{3, 4}.

Die Frage liegt nahe, welche Angriffspunkte von Bienengift und Schlangengiften an der Thrombokinase denkbar sind. Durch die Studien von HOWELL⁹, McLEAN¹³, GRATIA und LEVENE⁸ ist bis zu einem gewissen

Grade wahrscheinlich gemacht, daß die Aktivität der Thrombokinas aus Hirn mit dem Gehalt an Kephalin zusammenhängt, während dem nahe verwandten Lecithin eine solche Bedeutung nicht zukommt. Reines Kephalin ist allerdings kaum gerinnungswirksam (FISCHER und HECHT⁶). Dementsprechend wird heute meist angenommen, daß die Thrombokinas nicht mit dem freien Kephalin identisch ist, sondern in Form eines Protein-Kephalin-Komplexes vorliegt. Von einer Aufklärung der chemischen Zusammensetzung der Thrombokinas kann aber noch nicht die Rede sein (vgl. QUICK¹⁴). Die Situation wäre relativ einfach, wenn die Thrombokinas tatsächlich mit Kephalin identisch wäre bzw. wenn Kephalin einen entscheidenden Bestandteil der Thrombokinas darstellen würde. Man könnte dann als Ursache der Thrombokinas-Inaktivierung durch Bienengift und Schlangengifte einen Abbau von Kephalin annehmen, ähnlich wie auch das nahe verwandte Lecithin durch diese Gifte rasch zerstört wird. Dabei wäre eine Aufspaltung von Kephalin



α-Colamin-Kephalin (vgl. ABDERHALDEN¹).

R* bedeutet die im Fettsäure-Rest vorhandene Anzahl der CH₂-Gruppen bzw. CH=CH-Gruppen.

auf 2 Wegen, a) an den Fettsäure-Resten und b) am Phosphat, möglich. Die Wirksamkeit der Phosphatase-Inhibitoren Natriumoxalat, Natriumcitrat und Phloridzin gegenüber den gerinnungshemmenden Schlangengiften könnte dafür sprechen, daß diese Gifte auf dem Wege über eine Aufspaltung von Phosphatbindungen wirken. Beim Bienengift wäre dagegen der Abbau von Kephalin auf dem anderen Wege (d. h. durch Abspaltung von Fettsäuren) zu diskutieren. Das zu einem solchen Angriff befähigte Ferment ist die im Bienengift und in Schlangengiften vorkommende Lecithinase („Lecithase A“), die bekanntlich durch Abspaltung einer ungesättigten Fettsäure Lecithin in haemolytisches Lyso-Lecithin verwandeln kann. Von HOWELL wurde gerade den ungesättigten Fettsäuren im Kephalin eine besondere Rolle für die Gerinnungsfunktion zugeschrieben. Die noch bestehenden Unklarheiten über die chemische Natur der Thrombokinas lassen aber noch keine verlässliche Deutung der Bienengift- und Schlangengift-Wirkungen zu. Sehr wichtig ist jedoch, daß das thrombokinas-zerstörende Prinzip im Kobragift auch nach den Ergebnissen von KRUSE und DAM nicht mit der Kobragift-Lecithinase identisch ist: denn bei 45 min Erhitzung auf 72° C verliert Kobragift

seine gerinnungshemmende Fähigkeit, ohne daß dabei die Lecithinase-Aktivität herabgesetzt wird. Eine Schwierigkeit, die zunächst noch gegen eine Beteiligung von Lecithinase oder Phosphatasen beim Thrombokinase-Abbau zu sprechen scheint, liegt darin, daß tatsächlich nur wenige der Gifte, in welchen Lecithinasen oder Phosphatasen nachgewiesen sind, gerinnungshemmend wirken. Die Mehrzahl zeigt vielmehr in vitro bzw. in vivo gerinnungsfördernde Effekte (vor allem Viperidengifte). Manche Schlangen-Toxine, besonders von Klapperschlangen, besitzen Thrombin-Aktivität und können daher Oxalat-Plasma schon ohne Recalcifikation zur Koagulation bringen. Es wäre zu prüfen, ob in solchen Fällen durch die direkte blutkoagulierende Wirkung vielleicht eine gleichzeitige Inaktivierung der Thrombokinase verdeckt werden kann.

Zusammenfassung.

1. Die thrombokinase-zerstörende Wirkung einiger Schlangengifte (Kobra, *Sepedon haemachates*, *Agkistrodon contortrix*, *Agkistrodon piscivorus*) kann durch Natriumoxalat, Natriumcitrat, Phloridzin gebremst werden. Natriumfluorid zeigt keinen stärkeren Effekt. Die genannten Phosphatase-Inhibitoren hemmen auch die Schlangengift-Wirkung auf die Hitzeagulation des Eidotters.

2. Im Gegensatz zu den angeführten Schlangengiften wurde die thrombokinase-zerstörende Wirkung von Bienengift durch Phloridzin nicht gehemmt und durch Citrat, Oxalat und Fluorid u. U. sogar gefördert. Die Bienengift-Wirkung auf die Hitzeagulation des Eidotters kann dagegen durch die genannten Phosphatase-Inhibitoren aufgehoben werden.

3. Diese Unterschiede deuten darauf hin, a) daß die Thrombokinase-Zerstörung durch Bienengift nicht nach dem gleichen Mechanismus erfolgen dürfte wie die Thrombokinase-Zerstörung durch Schlangengifte und b) daß bei der Thrombokinase-Zerstörung durch Bienengift wahrscheinlich ein anderer Mechanismus im Spiele ist als bei der Aufhebung der Hitzeagulation des Eidotters durch Bienengift.

Literatur.

- ¹ ABDERHALDEN, E.: Lehrbuch d. Physiol. Chemie, S. 55ff. Basel: Schwabe 1948. — ² DYCKERHOFF, H., u. R. MARX: Z. exper. Med. **113**, 194 (1944). — ³ FLECKENSTEIN, A., G. BERG, J. GAYER u. S. SCHÖNIG: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **213**, 265 (1951). — ⁴ FLECKENSTEIN, A., u. B. FETTING: Z. Naturforsch. **6b**, 213 (1951). — ⁵ FLECKENSTEIN, A., u. H. GERKHARDT: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **214**, 135 (1952). — ⁶ FISCHER, A., u. E. HECHT: Biochem. Z. **269**, 115 (1934). — ⁷ GESSNER, O.: HEFFTERS Hdb. d. exper. Pharm., Erg. Werk **6**, 1 (1938). — ⁸ GRATIA, A., and P. A. LEVENE: J. of Biol. Chem. **50**, 455 (1922). — ⁹ HOWELL, W. H.: Amer. J. Physiol. **31**, 1 (1912). — ¹⁰ KRUSE, I., et H. DAM: Biochim. et Biophys. Acta **5**, 268 (1950). — ¹¹ LINK, TH.: Z. Immun.forschg **85**, 504 (1935). — ¹² Zit. nach MAAS, TH. A.: Tabulae Biologicae IX, S. 176 (1934). — ¹³ McLEAN, J.: Amer. J. Physiol. **41**, 250 (1916). — ¹⁴ QUICK, A. J.: Ann. Review Physiol. **12**, 237 (1950).

Dozent Dr. A. FLECKENSTEIN, Heidelberg, Pharmakol. Institut der Universität.

Aus dem Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel,
Institut für experimentelle Biologie und Medizin.
(Direktor: Professor Dr. Dr. E. FREERKSEN).

Nachweis der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens mit radioaktivem Jod.

Von

JOHANNES MEISSNER, JOACHIM KRACHT und WERNER DILLER.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. April 1952.)

Die Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens wurde unter phänomenologischen, histopathologischen und therapeutischen Gesichtspunkten von EICKHOFF¹ sowie KRACHT und KRACHT² eingehend bearbeitet und als experimentelles Analogon zum menschlichen Vollbasedow erkannt. Ein von uns entwickelter Therapietest ergab eindeutige Parallelen zu den Ergebnissen klinischer Behandlungsmethoden; die Bedeutung eines für die experimentelle Schilddrüsenforschung geeigneten Tiermaterials, an dem ohne exogene Hormonzufuhr eine Thyreotoxikose reproduzierbar ausgelöst werden kann, wird damit deutlich. Zur Erweiterung und Sicherung dieser Untersuchungen erschien auch im Hinblick auf den sich in der Klinik in immer stärkerem Maße durchsetzenden Radiojodtest der Nachweis der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens mit radioaktivem Jod erforderlich.

Nach HERTZ und ROBERTS³, CHAPMAN und EVANS⁴ u. a. kann die Speicherung von radioaktivem Jod in der Schilddrüse als Maßstab ihrer Aktivität gelten und erlaubt Schlüsse auf den Funktionszustand, sei es in Richtung der Hyper-, Eu- oder Hypothyreose. Im gegenläufigen Verhältnis der thyreoidalen Speicherung steht die J¹³¹-Ausscheidung im Urin.

Die durchschnittliche J¹³¹-Speicherung der Schilddrüse liegt bei Euthyrosen unter 30% der applizierten Gesamtdosis, bei Hyperthyrosen stets über 40%^{5, 6, 7, 8, 9, 10}. Umgekehrte Verhältnisse finden sich bei der J¹³¹-Ausscheidung im Harn, die im Durchschnitt bei Euthyrosen etwa 60%, bei Hyperthyrosen unter 30% der zugeführten Jodaktivität beträgt^{11, 12, 13} (vgl. BANSI¹⁴). Jedoch weisen die Einzelwerte erhebliche Streuungen und Überschneidungen in beiden Gruppen auf. Sie beruhen wohl zum Teil auf blanden Strumen, können aber nicht immer eindeutig geklärt werden. Die Werte des Kliniktestes werden in der Regel auf den Zeitpunkt von 24—48 Std nach Applikation bezogen, jedoch zeigte KRISS¹⁰, daß bereits nach 1 Std Unterschiede der J¹³¹-Speicherung in der gleichen Höhe feststellbar sind.

Zweifellos ist die durch Schreck und Angst akut gesteigerte vegetative Labilität des Wildkaninchens Voraussetzung für die Auslösung des pathologischen Geschehens. Wir haben daher die J¹³¹-Speicherung beim thyreotoxischen Wildkaninchen im Vergleich zum Hauskaninchen als

dem Normalfall verfolgt. Neben der Analogie zu klinischen Befunden ließ die Möglichkeit, mit dem Fang den Beginn des pathologischen Prozesses experimentell festzulegen, Aufschlüsse über die zeitlichen Beziehungen zwischen Schilddrüsenaktivität und Jodspeicherung erwarten. Schließlich sollte die pathogene Bedeutung des Initialschrecks, welche nach früheren Untersuchungen anzunehmen war (KRACHT und KRACHT²) geklärt und festgestellt werden, ob die Voraussetzungen für eine Kombination der Indikatormethode mit antithyreoidalen Therapeutica am Wildkaninchen gegeben sind.

In Tabelle 1 sind die Versuchsdaten zusammengestellt.

Tabelle 1. Übersicht über die Versuchsdaten.

Versuchszeit: 31. 10. bis 8. 11. 1951	Tiermaterial: 10 Wildkaninchen 10 Hauskaninchen (Kontrolltiere)	
Durchschnittliches Tiergewicht	1310 g	1390 g
Durchschn. Schilddrüsengewicht	62 mg	79 mg
Durchschnittsalter der Tiere	—	119 Tage
Injektion	77 μC J^{131} s.c. als NaJ^{131} pro Tier	
Appl. Jodmenge	aktives Isotop $\sim 6 \cdot 10^{-10}$ g pro Tier inaktive Beimengung $\sim 10^{-7}$ g pro Tier	
Jodaufnahme durch die Nahrung	(bei etwa 300 g Rüben oder Kohl pro Tag ¹⁶) $\sim 10^{-5}$ g pro Tier u. pro Tag	

10 Wildkaninchen wurden am 31. Oktober 1951 frettiert und erhielten unmittelbar nach dem Fang je 77 μC trägerfreies J^{131} als Jodid s.c. appliziert. Die gleiche Dosis wurde jeweils gleichzeitig 10 Hauskaninchen als den Kontrollen verabfolgt. In dieser Jahreszeit hatten die Wildkaninchen noch reichlich Kohl, Rüben u. dgl. in der Feldmark zur Verfügung. Die Hauskaninchen wurden mit Rüben gefüttert, so daß die Vorphase für Wildkaninchen und Hauskaninchen als hinreichend übereinstimmend angenommen werden kann. Die applizierte Joddosis bleibt trotz der Beimengung an inaktivem Jod (die auch bei trägerfreien Isotopen durch den Abtrennungsprozeß unvermeidlich ist) bereits um etwa 2 Größenordnungen unter der normalen täglichen Jodaufnahme, wenn man nur mit einer täglichen Nahrungsaufnahme von etwa 300 g Kohl oder Rüben rechnet (WIRTSCHAFTER¹⁶). Durch die Injektion wird also Jod sicher nur in physiologischer Dosis zugeführt. Um die Gewichts differenzen zwischen den Versuchsgruppen möglichst klein zu halten, wurden nicht voll ausgewachsene Hauskaninchen gewählt. Im Durchschnitt betrug das Tiergewicht bei den Wildkaninchen 1310 g, bei den Kontrollen 1390 g. Für das Gewicht der Schilddrüsen ergaben sich entsprechend bei den Wildkaninchen durchschnittlich 62 mg, bei den Hauskaninchen 79 mg.

In Zeitabständen von 4 Std bis 8 Tagen nach Fang und J^{131} -Injektion wurde je ein Wildkaninchen gleichzeitig mit dem entsprechenden Kontrolltier durch Luftembolie getötet und die Schilddrüse sowie einige andere, für den Jodhaushalt interessierende Organproben zur Bestimmung ihrer Jodaktivität entnommen. In einigen Fällen wurde zusätzlich gleichzeitig ein weiteres Tierpaar getötet, das zum Vergleich unmittelbar vorher durch Hundehetze erneut geschreckt worden war. Außerdem wurde bis zum Exitus der Harn tagweise aufgefangen und die Gesamt- J^{131} -Aktivität der Tagesmengen bestimmt. Ein Teil der Schilddrüse wurde außerdem

histologisch untersucht. Die Aktivität selbst wurde mit einem GEIGER-Zählrohr (Aluminiummantel von 0,1 mm Wandstärke), dessen geometrischer Faktor für die J^{131} -Strahlung im Anschluß an die Göttinger Eichung bestimmt war gemessen. Eine chemische Abscheidung des Jods aus den Organproben unterblieb in dieser Versuchsserie, womit die Fehlermöglichkeiten der chemischen Aufarbeitung ausschieden. Dagegen war es notwendig, in Modellversuchen die Absorptionskurven für die verhältnismäßig weiche β -Strahlung von rund 0,6 MeV in den getrockneten und gemörserten Organproben vorher zu bestimmen, um vergleichbare Werte für die Aktivität pro Milligramm Gewebe-Frischgewicht zu erhalten. Dazu wurden Proben verschiedener Organe nicht radioaktiv markierter Tiere getrocknet, gemörsert und mit einer geeigneten Menge von NaJ^{131} -Lösung gut vermischt und danach erneut getrocknet und gemörsert. Verschiedene Mengen dieses Gemisches wurden auf Aluminiumschälchen gleichmäßig verteilt und die Impulse pro Minute gezählt. Die Aluminiumschälchen, die auch für die eigentliche Messung benutzt wurden, befinden sich dabei in festgelegter Lage zum Zählrohr, wobei durch den Abstand von 98 mm vom Zählrohrmantel dafür gesorgt wird, daß ein Einfluß der durch die Schichtdicke des Präparates unterschiedlichen Geometrie auf die Zählimpulse klein bleibt gegenüber der Selbstabsorption des Gewebes und der Rückstrahlungseffekte. Die bei den verschiedenen Gewichten der Modellpräparate erhaltenen Aktivitätswerte pro Milligramm werden in Abhängigkeit vom Probengewicht aufgetragen. Die Abweichungen der Differentialquotienten derartiger Kurven bei den verschiedenen untersuchten Organen bleiben erwartungsgemäß im Streubereich der Einzelkurven, was bedeutet, daß die Absorptionsverhältnisse bei den einzelnen Organproben weitgehend übereinstimmen. An Hand dieser Absorptionskurven lassen sich dann auch die Meßwerte für die Aktivität pro Milligramm der Organproben markierter Versuchstiere auf unendlich kleine Schichtdicke korrigieren. Wegen der Schwierigkeit der gleichmäßigen Flächenbelegung und der durch das Mörsern begrenzten Korngröße des Substrates wird der Streubereich der Meßergebnisse bei kleinen Probengewichten größer. Die mittleren Fehler der korrigierten Werte liegen bei Probengewichten von 40 mg an und bei einer Schälchenfläche von 2 cm² unter 5%. Bei der Schilddrüse stehen nur Probengewichte von 10–15 mg Trockengewicht zur Verfügung, aber der mittlere Fehler bleibt auch in diesem Gebiet noch unter 10%.

Aufnahme des J^{131} in der Schilddrüse.

In der Abb. 1 ist die Gesamtaufnahme der Schilddrüse in Prozenten der applizierten J^{131} -Dosis bei den einzelnen Tieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion dargestellt. Während der ganzen Versuchsperiode bleibt die in der Schilddrüse gespeicherte J^{131} -Menge beim Wildkaninchen wesentlich höher als beim Hauskaninchen, wenn man von der einzigen Ausnahme des 4 Std nach Injektion getöteten Tierpaares zunächst abieht. Beim Wildkaninchen können bis zu 56% der applizierten Jodmenge in der Schilddrüse nachgewiesen werden, während beim Hauskaninchen eine maximale Speicherung von 26% gefunden wurde. Im Gegensatz zum Hauskaninchen, bei dem schon einen Tag nach der Injektion wieder ein Abfall einsetzt, bleiben die hohen Speicherungswerte beim Wildkaninchen für einen Zeitraum von etwa drei Tagen bestehen.

Die Ergebnisse an den neugeschreckten Tieren zeigen, daß hier ein großer Teil des inzwischen in der Schilddrüse gespeicherten J^{131} wieder

abgegeben wird. Dies ist am auffälligsten bei dem nach 2,8 Tagen getöteten Wildkaninchen, das vorher in besonders heftiger Weise durch einen Hund gejagt, gepackt und geschüttelt wurde. Diese thyreoidale Jodausschüttung ist bei allen nachgeschreckten Wildkaninchen eindeutig, nur tritt sie bei den nach 4,8 Tagen getöteten Tieren in der in Abb. 1 gewählten Darstellung wegen der großen Gewichts-differenz der beiden verglichenen Tiere nicht in Erscheinung. Während das nachgeschreckte Tier mit 1850 g das größte Gewicht aller gefangenen Wildkaninchen aufwies, ist das nicht nachgeschreckte Paralleltier mit 1040 g das leichteste; dementsprechend differierten auch die Schilddrüsen-gewichte mit 67 mg bzw. 34 mg fast um den Faktor 2. Vergleicht man deshalb an Stelle der Gesamtaktivität der Schilddrüse (Abb. 1) die Konzentration des J^{131} , also die J^{131} -Aktivität pro mg Frischgewicht der Schilddrüse, so ergeben sich für das nachgeschreckte Tier 0,17 $\mu\text{C}/\text{mg}$ und für das Vergleichstier 0,25 $\mu\text{C}/\text{mg}$. Es ist also auch hier eine J^{131} -Ausschüttung infolge des Neuschrecks erfolgt, welche aus den diskutierten Gründen in Abb. 1 nicht zum Ausdruck kommen kann. Auch bei einem Hauskaninchen war eine, wenn auch geringere Ausschüttung nach der Hundehetze festzustellen, während ein anderes zahmes Tier diesen Effekt weder im Gesamt- J^{131} -Gehalt noch in der J^{131} -Konzentration zeigt. Die Bedeutung des Schreckeinflusses auf die J^{131} -Schilddrüsen-speicherung wird durch den Vergleich mit den histologischen Befunden an den betreffenden Tieren deutlich. In Abb. 2 a—b sind die Schilddrüsen der nach 2,8 Tagen getöteten Wildkaninchen einander gegenübergestellt. Beim nachgeschreckten Tier findet sich bei fortgeschrittener Basedowisierung eine fast völlige Kolloidausschüttung, die beim nicht nachgeschreckten Tier fehlt. Ähnliche Kolloidausschüttungen wurden auch bei den anderen nachgeschreckten Wildkaninchen beobachtet. Der Neuschreck bedingt also gleichzeitig Kolloid- und J^{131} -Ausschüttung, was auf die intrafollikuläre Radiojodspeicherung im Kolloid hinweist; die Übereinstimmung von chemisch-physiologischen und histologischen Befunden ist deutlich. Grundsätzlich gleiche Ergebnisse fanden sich auch bei den nach 1,8 Tagen getöteten Hauskaninchen.

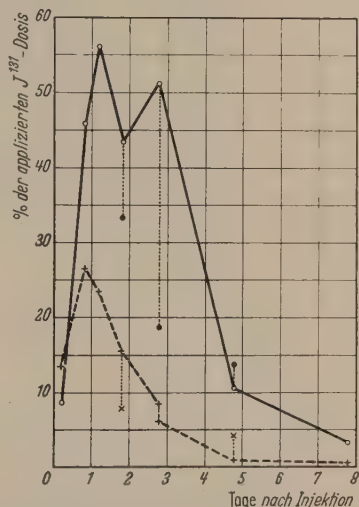


Abb. 1. Speicherung des J^{131} in der Schilddrüse in Abhängigkeit von der Zeit.
 o—o Wildkaninchen, • vor Tötung erneut geschreckt, + — — + Hauskaninchen, —x— vor Tötung geschreckt.

Nach PERLMAN, CHAIKOFF und MORTON¹⁵ wird das radioaktive Jodid in der Schilddrüse sehr schnell in organische Bindung übergeführt. Bereits 2 Std nach Injektion finden diese Autoren an Ratten ca. 15% des

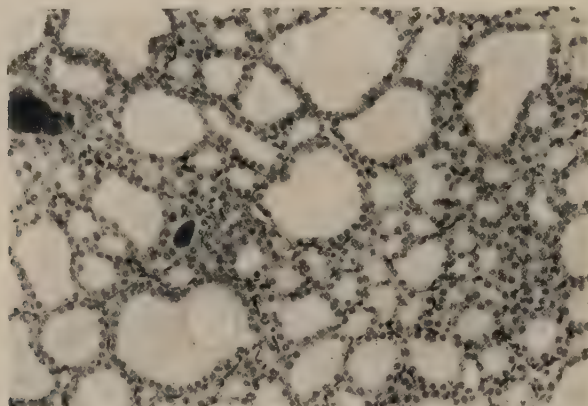


Abb. 2a. Wildkaninchen: Tötung 2,8 Tage nach Fang und J^{131} -Applikation ohne weitere Schreckeinwirkung. Geringgradige Aktivierung: Kubisches Epithel, Ruhe- oder dünnflüssiges Kolloid.

von der Schilddrüse aufgenommenen J^{131} als Thyroxin; nach 48 Std sind ca. 30% Thyroxin, ca. 60% Dijodtyrosin und nur noch weniger als 10% anorganisches Jodid vorhanden. Man darf daher die durch den Schreck

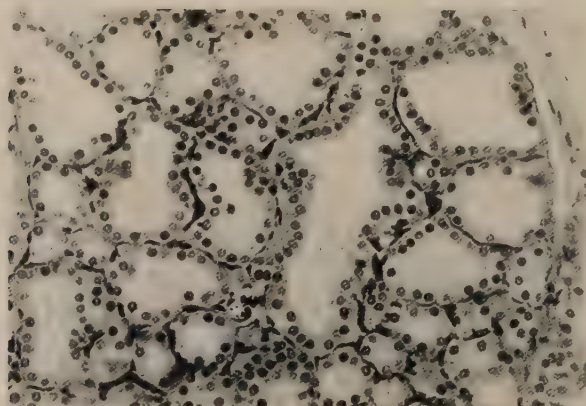


Abb. 2b. Wildkaninchen: Tötung unmittelbar nach intensiver Schreckeinwirkung 2,8 Tage nach Fang. Aktivierte Schilddrüse mit zylindrischem, teils papillär proliferiertem Epithel sowie teils leeren bzw. mit dünnflüssigem schaumigen Kolloid ausgefüllten Follikellichtungen als Ausdruck der akuten Ausschüttung.

ausgelöste Kolloidausschüttung mit der Ausschüttung von Thyroxin als dem wirksamen Schilddrüsenhormon identifizieren, die damit auch durch den J^{131} -Test messend verfolgt werden kann.

Es ist durchaus verständlich, daß der starke „stress“ durch Hundehetze auch bei Hauskaninchen eine solche Ausschüttung bewirken kann. Auffällig bleibt aber, daß die J^{131} -Speicherung beim Hauskaninchen einen gesetzmäßigen zeitlichen Verlauf erkennen läßt, obwohl die Einzelwerte von verschiedenen Tieren stammen und die Funktionszustände der Hauskaninchenschilddrüse bekanntlich stark variieren. Auch zwei unter gleichen Bedingungen 2,8 Tage nach Injektion getötete Tiere wiesen gut übereinstimmende Speicherungswerte auf. In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von MANN, BALE, HODGE und WARREN¹⁷ wichtig, die trotz eines Streubereichs von mehr als zwei Größenordnungen des chemisch festgestellten Jodgehaltes der Hauskaninchenschilddrüse nur eine damit in keinem erkennbaren Zusammenhang stehende, relativ wenig variierende J^{130} -Aufnahme gefunden haben. Die von diesen Autoren gefundenen Speicherungswerte für J^{130} von durchschnittlich 23% der applizierten Dosis 12 Std nach Injektion stimmen mit unseren Messungen überein. Wenn PERLMAN, CHAIKOFF und MORTON¹⁵ dagegen in Rattenschilddrüsen eine Speicherung bis zu 65% beobachteten, so könnte das mit der höheren thyreotropen Eigenaktivität der Rattenhypophyse zusammenhängen. Andererseits ist zu beachten, daß diese Werte beim Vergleich der Aufnahme in Abhängigkeit von der Trägerdosis gefunden wurden. Man darf daher annehmen, daß diese hohe Aufnahme nach jodarmer Ernährung beobachtet wurde, denn in anderen Versuchsreihen ebenfalls mit trägerfreiem Jodid, über die die genannten Autoren berichten, bleibt auch der an Ratten gefundene Speicherungswert in der Regel unter 30% der applizierten Dosis, wobei Zeiträume von 2—96 Std nach Injektion erfaßt wurden.

Für die Aussage über den Beginn der erhöhten Jodspeicherung in der Wildkaninchenschilddrüse müssen die Ergebnisse beim ersten, 4 Std nach J^{131} -Injektion getöteten Tierpaar diskutiert werden. Das Verhältnis der Speicherung zwischen Wildkaninchen und Hauskaninchen ist hier eher umgekehrt. Es ist unwahrscheinlich, daß die durch den Initialschreck ausgelöste Störung die Jodaufnahme und Umlagerung in der Schilddrüse über einen so langen Zeitraum verhindert. Denn in diesem Falle müßte das im Kreislauf befindliche Jodid etwa in gleichem Maße wie beim Hauskaninchen ausgeschieden werden und würde für eine spätere Speicherung fehlen. Auch die Annahme, der spätere gesteigerte Jodbedarf der Schilddrüse wirke sich bereits auf die Jodidausscheidung durch die Nieren hemmend aus, ist wenig befriedigend. Eine erhöhte Jodausscheidung im Urin konnte auch bei diesem Tier nicht nachgewiesen werden. Man muß daher annehmen, daß mit dem Initialschreck das gespeicherte Kolloid proteolytisch hydrolysiert und als Thyroxin ausgeschüttet wurde. Histologisch finden sich nackte, leere Follikel; das Bild der Kollidausschüttung mit intracellulären Kolloidtröpfchen als Zeichen der

Rückresorption. Zweitphasisch kommt es zur Epithelreaktion in Form von Zell- und Kernstreckungen sowie Proliferationsknospen als Folge des verstärkten thyreotropen Reizes, der für die Schilddrüse nach erfolgter Hormonausschüttung die Vorbedingungen zu einer vermehrten Aufnahme von radioaktivem Jod aus dem Kreislauf schafft. Hieraus wird sofort neues, nunmehr markiertes Thyroxin über die Zwischenstufen des Monojod- und Dijodtyrosins synthetisiert. Da eine protrahierte Schreckeinwirkung zu den gleichen, wenn auch abgeschwächten Symptomen wie der Initialschreck führt, wurde auf die Mitwirkung eines Gewöhnungsfaktors geschlossen. In Ruhe oder gar im Dunkeln gehaltene Tiere überwinden den Initialschreck, gewöhnen sich an die Gefangenschaft und bleiben wesentlich länger am Leben als diejenigen mit täglichem Neuschreck, welche unter starker Gewichtsabnahme innerhalb von spätestens 2—3 Wochen sterben. Für die exakte Durchführung eines Therapietestes sind deshalb protrahierte neue Schreckeinwirkungen unerlässlich.

Die Gewöhnung an die Gefangenschaft zeigt sich in diesen Versuchen auch darin, daß Beunruhigungen ante exitum (z. B. Vorbereitung der Luftembolie) nicht zur akuten Kolloidausschüttung führen; dazu bedarf es eines intensiveren Schreckes, etwa einer Hundejagd. Eine Gewöhnung an die Gefangenschaft aber kann 4 Std nach Fang und Injektion nicht angenommen werden. Vielmehr handelt es sich in dieser Zeit um einen andauernden Schreckzustand. Wahrscheinlich wurde bei diesem Tier das aufgenommene und in organische Bindung übergeführte J^{131} als Ausdruck einer „Schilddrüsendiarrhoe“ sofort wieder abgegeben; die gemessene J^{131} -Menge liegt deshalb sogar unter der des zugehörigen Kontrolltieres. Die paradoxen J^{131} -Schilddrüsenwerte des ersten Versuchstierpaares scheinen damit verständlich. Auch der histologische Befund (Abb. 3) zeigt hier eine beim Wildkaninchen besonders auffällige Kolloidausschüttung. Wir folgern daraus, daß die erhöhte Jodaktivität der Wildkaninchenschilddrüse unmittelbar nach Initialschreck und primärer Kolloidausschüttung eintritt.

Ausscheidung des J^{131} im Harn.

Das zweite Kriterium des klinischen Radiojodtestes stellt die bei Hyperthyreosen gegenüber den Euthyreosen verminderte J^{131} -Ausscheidung im Harn dar. Sie wurde von uns an beiden Versuchsgruppen verfolgt. Aus technischen Gründen war es jedoch nur möglich, je 5 Tiere vom Augenblick des Fanges an in Einzelställen mit Harnauffangmöglichkeit unterzubringen. Wir wählten dazu die zuerst gefangenen Tiere, welche als letzte, d. h. im Zeitraum von 2,8—8 Tagen danach getötet wurden. Die pro Tag durchschnittlich ausgeschiedene J^{131} -Menge wurde an den ersten 3 Tagen aus den Meßergebnissen aller 5 Tierpaare bestimmt,

danach jeweils aus denjenigen der überlebenden Tiere. In Abb. 4 ist die gesamte, vom Augenblick des Fanges an ausgeschiedene J^{131} -Aktivität in Prozent der applizierten J^{131} -Dosis in Abhängigkeit von der Zeit

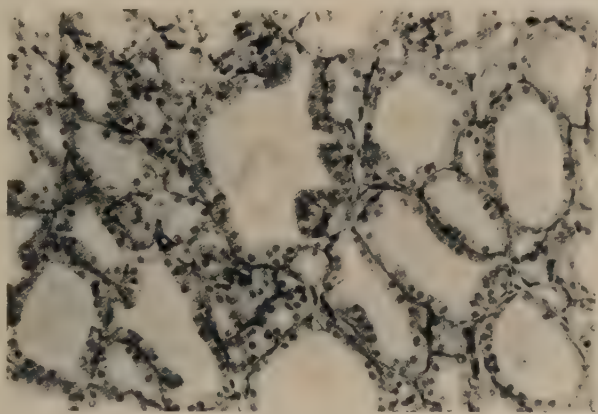


Abb. 3. Wildkaninchen: Tötung 4 Std nach Fang und J^{131} -Applikation. Kolloidausschüttung: Leere Follikellichtungen. Epithelaktivierung in Form von Zellstreckungen und Proliferationsknospen.

nach Injektion dargestellt. Es zeigt sich in Übereinstimmung mit dem klinischen Test deutlich, daß bei den Wildkaninchen die J^{131} -Ausscheidung wesentlich geringer ist als bei den Kontrollen. So sind nach 3 Tagen beim Hauskaninchen ca. 45%, beim Wildkaninchen nur ca. 30% der applizierten Aktivität ausgeschieden. Auch zahlenmäßig liegt also eine befriedigende Übereinstimmung mit den klinischen Befunden vor. — Die Ausscheidung ist also bei Wildkaninchen offensichtlich gehemmt, da das Jod-Nierenclearance durch das von der Thyreoidea in stärkerem Maße aufgenommene und festgehaltene J^{131} erniedrigt wird. Die schnelle Ausscheidung ist in den Abb. 5 und 6 besonders deutlich, die die Konzentration der Aktivität (in Teilchen pro Minute pro Milligramm) in den bei der Sektion entnommenen Urinproben und im Nierengewebe in Abhängigkeit von der Zeit darstellen. Während wir 4 Std nach Injektion im Harn beim Hauskaninchen eine wesentlich größere Ausscheidung des radioaktiven Jods nachweisen können, bleibt die J^{131} -Konzentration in der Niere des

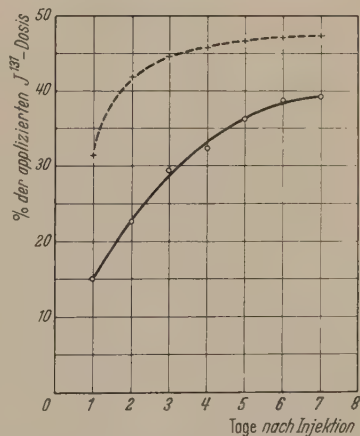


Abb. 4. Gesamtmenge des im Harn seit Injektion ausgeschiedenen J^{131} in Abhängigkeit von der Zeit. (Durchschnittl. Werte von 5 Tierpaaren.) o—o Wildkaninchen, + — + Hauskaninchen.

Hauskaninchens bereits deutlich unter der des Wildkaninchens. Dieser Vergleich spricht für die schnelle Passage des Jodides durch die Niere. Daß die Konzentration im Harn des 4 Std nach Injektion getöteten Tieres wesentlich tiefer als die des Vergleichstieres liegt, kann als Bestätigung für die Annahme einer unmittelbar nach dem Initialschreck einsetzenden abnorm hohen J^{131} -Affinität der Schilddrüse angesehen werden.

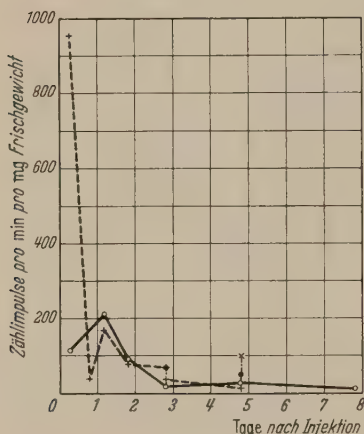


Abb. 5.

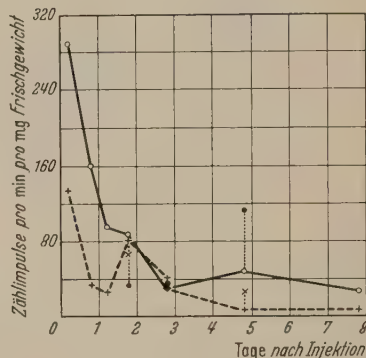


Abb. 6.

Abb. 5. J^{131} -Konzentration der bei der Sektion entnommenen Harnproben in Abhängigkeit von der Zeit. o—o Wildkaninchen, • vor Tötung erneut geschreckt, +—+ Hauskaninchen, × vor Tötung geschreckt.

Abb. 6. J^{131} -Konzentration in der Niere in Abhängigkeit von der Zeit. o—o Wildkaninchen, • vor Tötung erneut geschreckt, +—+ Hauskaninchen, × vor Tötung geschreckt.

Eine den Nieren- und Harnwerten prinzipiell ähnliche Abhängigkeit der J^{131} -Konzentration von der Zeit, die näherungsweise einer Exponentialfunktion folgt, ergeben auch die bei der Sektion entnommenen Blutproben (Abb. 7). Wie bei der Niere überwiegt auch hier, besonders am Anfang, die J^{131} -Konzentration beim Wildkaninchen. Es ist also einerseits in dem von der Schilddrüse in die Blutbahn abgegebenen eiweißgebundenen Jod (PBI) infolge der stärkeren Speicherung der Wildkaninchenschilddrüse auch das J^{131} im Blut stärker angereichert. Andererseits haben CHAIKOFF, TAUROG und REINHARDT¹⁸ beobachtet, daß bereits 3 Std nach Injektion an hyperthyreotischen Ratten 39—72% des gesamten J^{131} -Gehaltes des Plasmas eiweißgebunden war, während bei den Kontrollen dieser Prozentsatz zwischen 4,1 und 9,2% liegt. Man wird also in der Blutbahn sehr bald nach Injektion höhere Absolutwerte der J^{131} -Konzentration erwarten müssen, daneben einen wesentlich schwächeren Abfall mit der Zeit im Hinblick auf die neben dem Jodid-Nieren-clearance zu vernachlässigende Ausscheidung von PBI durch die Niere.

An dieser Stelle sei auf eine noch ungeklärte Frage hingewiesen: wir haben die Herabsetzung des J^{131} -Gehaltes in der Schilddrüse nach erneutem Schreck als Ausschüttung von markiertem Thyroxin gedeutet. Es sollte daher möglich sein, bei den nachgeschreckten Tieren auch den Weg des Thyroxins zu verfolgen. Jedoch haben wir dafür im Blut (Abb. 7) und Harn (Abb. 5) wie auch bei den übrigen entnommenen Organen keinen eindeutigen Hinweis gefunden. Vermutlich erfolgt dieser Transport relativ schnell, so daß die Zeit zwischen Neuschreck und Tötung für eine derartige Beobachtung zu groß war. Leber, Galle und Darmtrakt als Ausscheidungsweg des Thyroxins wurden in dieser Versuchsserie nicht untersucht.

Aus unseren Messungen geht eindeutig die Analogie zwischen den J^{131} -Speicherungs- und Ausscheidungswerten des Kliniktestes an Hyper- und Euthyrosen und denen an Wild- und Hauskaninchen hervor. Der Kliniktest bezieht sich in der Regel auf eine Zeit von 1—3 Tagen. Um ihn zahlenmäßig mit unseren Messungen zu vergleichen, können wir für die Speicherung daher nur den Durchschnittswert von den nach 0,8, 1,2, 1,8 und 2,8 Tagen (Abb. 1) getöteten Wildkaninchen und den der entsprechenden Hauskaninchen heranziehen. Die nachgeschreckten Tiere und das 4 Std nach Injektion getötete Tierpaar scheiden dazu aus bereits diskutierten Gründen aus. Vergleichend damit kann die gesamte J^{131} -Ausscheidung im Harn im Laufe der ersten 3 Tage (Abb. 4) angeführt werden. Diese Ergebnisse stellt Tab. 2 noch einmal gegenüber.

Tabelle 2. J^{131} -Speicherung und Ausscheidung (in Prozent der appl. J^{131} -Aktivität).

	Schilddrüse (Mittelwert der Messungen bis 72 Std nach Applikation)	Harn (Gesamtaktivität innerhalb von 72 Std nach Applikation)
Wildkaninchen	49,5%	29,5%
Hauskaninchen	18%	45%

Die Übereinstimmung mit den eingangs genannten Werten des Kliniktestes ist offensichtlich. Insgesamt konnten in diesem Zeitraum durchschnittlich beim Wildkaninchen 79%, beim Hauskaninchen 63% der

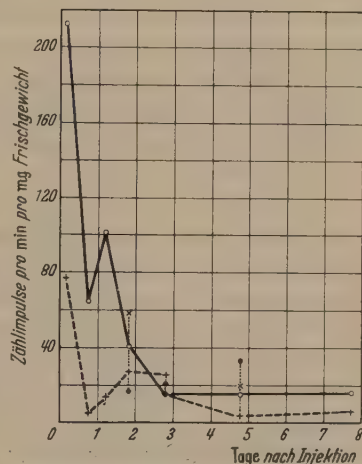


Abb. 7. J^{131} -Konzentration in den bei der Sektion entnommenen Blutproben in Abhängigkeit von der Zeit. o—o Wildkaninchen, • vor Tötung erneut geschreckt, +—+ Hauskaninchen, x vor Tötung geschreckt.

applizierten J^{131} -Dosis für die Gesamtbilanz nachgewiesen werden. Diese Zahlen erscheinen allerdings zu niedrig, und es erhebt sich die Frage nach dem Verbleib der Restaktivität. Wir müssen zunächst auf die beträchtliche Fehlermöglichkeit hinweisen, die physiologisch schon dadurch bedingt ist, daß aus rein technischen Gründen die Werte für die J^{131} -Ausscheidung im Harn nicht von den gleichen Tieren gewonnen wurden wie die Speicherungswerte der Schilddrüsen. Ein Teil des Harns ist zweifellos beim Transport vom Fangort verschüttet, was sich bei der schnellen Jodidausscheidung auf die Bilanz auswirken muß. Auffällig ist aber, daß bei den Wildkaninchen die Bilanz besser erfüllt zu sein scheint als bei den Hauskaninchen. SEED, JAFFÉ und BAUMEISTER⁹ haben über ähnliche Differenzen an Hyperthyreosen (91%) gegenüber Euthyreosen (79%) berichtet. Die von ihnen zur Deutung herangezogene, aber durch Zahlen nicht belegte Angabe, daß die J^{131} -Ausscheidung im Harn bei hyperthyreotischen Patienten schon nach 24 Std praktisch beendet, bei euthyreotischen dagegen noch weitere 24 Std beträchtlich sei, konnten wir nicht bestätigen. Sie ist auch wenig wahrscheinlich. Man übersieht leicht, daß die J^{131} -Gesamtbilanz auch nach 1—3 Tagen schon erheblich durch die Ausscheidung in den Darm und die Speicherung in den anderen Organen beeinflusst wird. PERLMAN, CHAIKOFF und MORTON¹⁵ haben z. B. an Ratten nach 24 Std bereits eine Ausscheidung von fast 10% über den Darmtrakt, allerdings bei einer Applikation von 0,5 mg Trägerjod, festgestellt. Von besonderer Bedeutung hierzu erscheinen die Messungen von HAMILTON und SOLEY¹⁹, die ähnliche gegenläufige Beziehungen zur J^{131} -Speicherung der Schilddrüse sowohl im Harn als auch in den Faeces beim Vergleich normaler und thyreotropinbehandelter Meerschweinchen gefunden haben. Sie zeigen, daß in einem Zeitraum von 18 Std nach J^{131} -Applikation in den Faeces der „thyreotoxischen“ Tiere nur 5,7% der applizierten Dosis, bei den Kontrollen dagegen 17% ausgeschieden wurden. Eine solche Differenz würde die Unterschiede in der Schilddrüsen-Urin-Bilanz zwischen Hyper- und Euthyreosen bzw. Wild- und Hauskaninchen durchaus erklären. Die Bedeutung der Ausscheidung ergibt sich aus den Angaben anderer Autoren, wie ARIEL u. Mitarb.²⁰ an Kaninchen, deren Ergebnisse jedoch nicht auf die Gesamtbilanz umgerechnet werden können. In der Galle fanden TAUROG, BRIGGS und CHAIKOFF³² 26—29 Std nach Injektion von markiertem Jodid ca. 7% der applizierten Dosis, während nach Injektion von markiertem Thyroxin bereits über 50% der Aktivität nachgewiesen wurde.

Die Speicherung in anderen Organen ist bilanzmäßig ebenfalls zu berücksichtigen. Wahrscheinlich spielt die Muskulatur hierbei die größte Rolle, da sich bekanntlich ca. 50% des gesamten Jodbestandes des Organismus in der Muskulatur befinden²¹. Aus den Messungen von MANN, BALE, HODGE und WARREN¹⁷ an Kaninchen läßt sich abschätzen, daß

z. B. 12 Std nach Injektion etwa 4% der applizierten J^{131} -Dosis in der Muskulatur vorhanden sind. Nach den Messungen von KURLAND und FREEDBERG²² am Menschen trägt die Muskulatur 1—10% zur J^{131} -Gesamtbilanz bei. Wenn also auch die Summe der in der Schilddrüse gespeicherten und im Urin ausgeschiedenen J^{131} -Aktivität in unseren Untersuchungen wegen etwaiger methodischer Unzulänglichkeiten zu niedrig sein könnte, so darf doch angenommen werden, daß die Bilanz des Hauskaninchens kleiner als die des Wildkaninchens sein muß und bei letzteren nicht wesentlich mehr als 80% betragen kann.

J^{131} -Konzentration im lymphatischen Apparat und in der Hypophyse.

Unsere Befunde ließen deutlich eine gesetzmäßige Abhängigkeit von der Zeit erkennen, obwohl die Einzelergebnisse jeweils von verschiedenen Tieren stammen. Dagegen zeigen sich im lymphatischen und besonders in der Hypophyse zeitunabhängige Streubereiche der Jodkonzentration über mehr als eine Größenordnung hinweg. Sie werden praktisch ausschließlich beim Wildkaninchen beobachtet. Abb. 8 zeigt z. B. das Ergebnis an Mesenterial-Lymphknoten, in denen beim Hauskaninchen eine relativ konstante J^{131} -Konzentration gefunden wurde, während sich beim Wildkaninchen viel größere Schwankungen ergaben. Ähnliche Unterschiede wurden bei anderen Tieren im Thymus gemessen. Allgemein war auch dort der Schwankungsbereich beim Wildkaninchen größer als bei den Kontrollen. Es erscheinen deshalb eingehende Untersuchungen mit der Indikator-methode über die noch ungeklärte Wechselwirkung zwischen Schilddrüse und lymphatischem Gewebe lohnenswert.

Die allerdings nicht regelmäßig gefundenen hohen Anreicherungen könnten für eine kurzzeitige Passage des Jodes sprechen, über deren Bedeutung noch nichts gesagt werden kann. RAWSON u. MONEY²³ wiesen darauf hin, daß neben einer direkten Inaktivierung von thyreotropem Hormon (TSH) durch Schilddrüsengewebe auch Thymus und Lymphknoten diese Fähigkeit, wenn auch in geringerem Maße, besitzen. Den übrigen Organen fehlt sie vollständig. In vitro und im lebenden Organismus wird TSH durch freies Jod auf oxydativem Wege inaktiviert (KRACHT²⁴). Die Hyperplasie von Thymus und Lymphknoten bei Thyreotoxikosen könnte somit kompensatorischer Art sein, wodurch die schon gesteigerte TSH-inaktivierende Potenz der Basedowschilddrüse auf Grund eines höheren Jodspiegels — wie im Experiment — noch unterstützt würde.

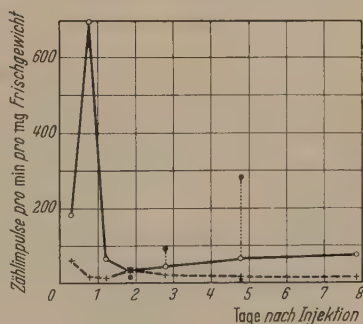


Abb. 8. J^{131} -Konzentration in mesenterialen Lymphknoten in Abhängigkeit von der Zeit. o—o Wildkaninchen, • vor Tötung erneut geschreckt, +—+ Hauskaninchen, × vor Tötung geschreckt.

Besonders auffällig sind die Schwankungen der J^{131} -Konzentration in der Hypophyse. Auch hier liegen die auf die Gewichtseinheit bezogenen J^{131} -Aktivitätswerte beim Wildkaninchen in der Regel wesentlich höher als beim Hauskaninchen (Abb. 9). Die großen, zeitlich unregelmäßigen Schwankungen lassen aber bisher keine sichere Deutung zu. Auch bei den Tieren, die vor der Tötung erneut geschreckt wurden, werden Änderungen sowohl nach oben als auch nach unten gegenüber den Vergleichstieren beobachtet. Bei einem Hauskaninchen wurde ebenfalls eine nicht unwesentliche hypophysäre Konzentrationserhöhung gefunden.

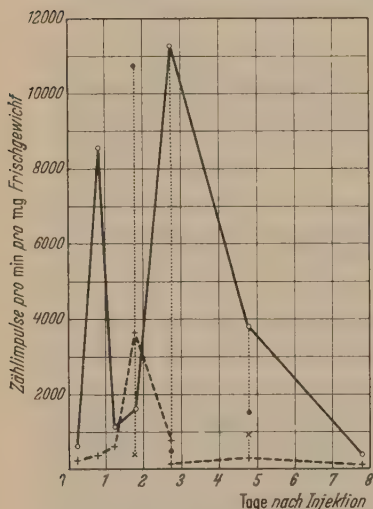


Abb. 9. J^{131} -Konzentration in der Hypophyse in Abhängigkeit von der Zeit. o—o Wildkaninchen, • vor Tötung erneut geschreckt, +—+ Hauskaninchen, x vor Tötung geschreckt.

Man möchte diese Befunde als Ausdruck einer relaisartigen, zeitlich offenbar sehr labilen Steuerung der Ausschüttung des thyreotropen Hormons durch den Blutthyroxinspiegel ansehen. Ein weiterer Regulationsmechanismus liegt möglicherweise in der Neurohypophyse, in welcher von JENSEN und CLARK²⁵ am Kaninchen autoradiographisch die selektive Anreicherung von radioaktivem l-Thyroxin nachgewiesen und daraufhin ein regulatorischer Einfluß des Hypophysenhinterlappens auf die TSH-Produktion und Abgabe aus den Basophilen des HVL angenommen wurde. HVL und Gehirn wiesen in diesen Versuchen nur eine minimale Konzentration von radioaktivem l-Thyroxin auf; radioaktives Jodid zeigte nach 4 Std noch keine Affinität zur Neurohypophyse, dem Vorderlappen oder dem Gehirn. Unsere Messungen erlauben zu diesem Fragenkomplex keine Aussagen;

eine genauere Prüfung der angedeuteten Relationen mit der Indikator-methode erscheint notwendig. Die unterschiedliche Anreicherung von J^{131} in der Hypophyse entspricht den von KURLAND und FREEDBERG²² am Menschen gefundenen Werten. Der Vergleich ihrer Messungen mit den experimentell gewonnenen Resultaten zeigt größenordnungsmäßig eine befriedigende Übereinstimmung. Während sie für das Verhältnis der J^{131} -Konzentration der Hypophyse zu der der Schilddrüse Werte von 0 und 0,004—0,9% finden, liegen die entsprechenden Werte beim Wildkaninchen zwischen 0,06 und 1,3% und bei den Kontrolltieren zwischen 0,02 und 1,2%. Es sei ausdrücklich betont, daß besonders die oberen Meßwerte beachtliche Aktivitäten darstellen, die für eine überdurchschnittliche Jodaffinität der Hypophyse sprechen. Immerhin konnten bis zu 0,15% der applizierten Dosis in der Hypophyse aufgefunden

werden, während diese gewichtsmäßig nur rund 0,001% des Tiergewichtes beträgt. Auch diese Tatsache unterstreicht die Annahme einer spezifischen Jodwirkung auf die Hypophyse.

Diskussion und Ergebnisse.

Das Hauptergebnis unserer Untersuchungen ist der Radiojodnachweis der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens. Damit werden frühere Befunde zu ihrer Histopathologie und Therapie mit einer anderen Methodik erweitert und bestätigt, so daß neben der Symptomatik, dem Verlauf des Krankheitsbildes sowie morphologischen und therapeutischen Befunden alle notwendigen Kriterien berücksichtigt sind, um kritischen Einwänden standzuhalten. Die erhöhte Radiojodaffinität und -speicherung der Wildkaninchenschilddrüse beginnt offenbar unmittelbar nach dem Fang, wird durch Schreck und Angst ausgelöst und bleibt trotz Einbeziehung von Gewöhnungsfaktoren während des untersuchten Zeitraumes fixiert, d. h. sie liegt weit über den Werten des euthyreotischen Hauskaninchens.

Aus den Untersuchungen von WILLIAMS u. Mitarb.²⁶, PASCHKIS u. Mitarb.²⁷, BOGOROCH u. TIMIRAS²⁸ sowie MONEY u. Mitarb.²⁹ ist bekannt, daß ein stress (Adrenalin, Typhusvaccine, Trauma, Formalininjektion, Hunger, Vitamindefizit, ACTH und Cortison) eine verminderte thyreoidale Radiojodaufnahme zur Folge hat, was inzwischen von REISS u. Mitarb.³⁰ für den Menschen bestätigt wurde. Dies beruht im wesentlichen auf der antagonistischen Wechselwirkung von ACTH und TSH, für die als weitere Beispiele die Atrophie der Zona fasciculata der Nebenniere unter thyreotroper Stimulierung und andererseits die partielle Inhibierung des Thiouracilkropfes durch ACTH angeführt seien (KRACHT³¹). Beim Wildkaninchen ist die Radiojodaufnahme der Schilddrüse dagegen erhöht. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den angeführten Befunden nach stress und muß deren Verallgemeinerung einschränken. Das Wildkaninchen nimmt damit eine Sonderstellung ein; der pathogene Schreck — zweifellos ein sehr intensiver und oft allein schon zum Tode führender stress — befällt als Erfolgsorgan die Schilddrüse. Die Nebennieren dieser Tiere sind histologisch unverändert; es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine gesteigerte adrenocorticotrope Stimulierung. Es muß daraus gefolgert werden, daß nicht jeder stress seinen alleinigen Niederschlag in der Nebenniere findet, sondern daß wie im vorliegenden Fall auch prinzipiell andere Reaktionen möglich sind. Diese Feststellung ist deshalb wesentlich, weil die Bedeutung der Nebennierenrinde im Zusammenhang mit stress-Einwirkung jeglicher Art zur Zeit vielleicht einseitig überbewertet wird. Beim Wildkaninchen übergeht das pathogene Substrat die Nebenniere völlig und stellt die Schilddrüse unter Einbeziehung der Hypophyse in den Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens. Wir stellen deshalb diese thyreotrope

Alarmreaktion den adrenocorticotropen (SELYE³³) bzw. pluriglandulären Notfallsreaktionen (UOTILA und PEKKARINEN³⁴) gegenüber.

Der Radiojodnachweis der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens ist nur die Grundlage und Voraussetzung für zukünftige Arbeiten. Eine Fülle neuer Möglichkeiten bietet sich geradezu an. Sie scheinen deshalb von praktisch wichtiger Bedeutung zu sein, weil die Analogie des Therapie- und Radiojodtestes zu klinischen Beobachtungen überzeugend ist. Als Erweiterung des von uns vorgeschlagenen Therapietestes sollte die Kombination z. B. einer antithyreoidalen Substanz mit der Indikatormethode versucht werden, um am Modell Aufschlüsse über ihren Wirkungsmechanismus zu erhalten und damit biologische und morphologische Untersuchungsmethoden zu verbinden, die naturgemäß in der Klinik nicht möglich, jedoch von wissenschaftlichem und praktischem Wert sind. Auch wären Untersuchungen über den weiteren Verlauf der Schreckthyreotoxikose mit Radiojodapplikation in einem gewissen zeitlichen Abstand nach dem Fang lohnenswert sowie Beobachtungen über etwaige Normalisierungen der Werte nach antithyreoidaler Therapie. Schließlich verspricht die Indikatormethode in Verbindung mit der Autoradiographie zur Aufklärung der Beziehungen zwischen Schilddrüse und lymphatischem System wie der Schilddrüsenhypophysenachse und den Relationen zwischen TSH, Blutthyroxinspiegel und Neuropthyse beizutragen.

Zusammenfassung.

Die J¹³¹-Speicherung und Ausscheidung wird am thyreotoxischen Wildkaninchen im Vergleich zum euthyreotischen Hauskaninchen untersucht. Beim Wildkaninchen sind bis zu 56% der unmittelbar nach dem Fang als Jodid applizierten J¹³¹-Aktivität in der Schilddrüse nachweisbar, die Ausscheidung durch die Nieren bleibt im Zeitraum von drei Tagen unter 30%. Dem gegenüber speichert die Schilddrüse des Hauskaninchens maximal 26%, ausgeschieden werden durchschnittlich 45%. Diese Unterschiede entsprechen den klinischen Befunden des Radiojodtestes an Hyper- und Euthyreosen.

Als Parallele zur histologisch beobachteten Kolloidausschüttung führt ein intensiver Neuschreck zur Ausschüttung thyreoidal gespeicherten Radiojods.

Relativ große, zeitlich unregelmäßige Schwankungen der J¹³¹-Konzentration treten im lymphatischen Apparat und in der Hypophyse des Wildkaninchens auf; ihre Bedeutung im Rahmen des Jodstoffwechsels wird diskutiert. Als Konsequenz dieser Ergebnisse wird auf die Möglichkeit einer kombinierten Anwendung der Indikatormethode am Wildkaninchen mit antithyreoidalen Behandlungsarten hinsichtlich theoretischer und klinischer Fragestellungen hingewiesen.

Literatur.

- ¹ EICKHOFF, W.: Schilddrüse und Basedow. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — ² KRACHT, J., u. U. KRACHT: Virchows Arch. **321**, 238 (1952). — ³ HERTZ, S., and A. ROBERTS: J. Clin. Invest. **21**, 624 (1942). — ⁴ CHAPMAN, E. M., and R. D. EVANS: J. Amer. Med. Assoc. **131**, 86 (1946). — ⁵ WERNER, S. E., E. H. QUIMBY and CH. SCHMIDT: Amer. J. Med. **7**, 731 (1949). — J. Clin. Endocrinol. **9**, 342

- (1949). — ⁶ JAFFÉ, B. and R. OTTOMAN: J. Amer. Med. Assoc. **143**, 515 (1950). — ⁷ STRAUSS, E., A. JAKOB u. J. HILLER: Med. Klin. **1951**, II. — ⁸ KEATING, F. R., S. F. HAINES, M. H. POWER and R. WILLIAMS: J. Clin. Endocrinol. **10**, 1425 (1950). — ⁹ SEED, L., B. JAFFÉ and C. BAUMEISTER: J. Clin. Endocrinol. **11**, 1143 (1951). — ¹⁰ KRISS, I. P.: J. Clin. Endocrinol. **11**, 289 (1951). — ¹¹ McARTHUR, J. W., R. W. RAWSON, R. G. FLUHARTY and J. H. MEANS: Ann. Int. Med. **29**, 229 (1948). — ¹² SKANSE, B. N.: Acta Scand. Med. **131**, 251 (1948). — ¹³ SKANSE, B. N.: Acta Scand. Med. **136**, Suppl. 235 (1949). — ¹⁴ BANSI, H. W.: (Monographie im Druck). — ¹⁵ PERLMAN, J., J. L. CHAIKOFF and M. E. MORTON: J. of Biol. Chem. **139**, 433, 449 (1941). — ¹⁶ WIRTSCHAFTER, Z. T.: Minerals in Nutrition, S. 127. New York: Reinhold Publ. Corp. 1942. — ¹⁷ MANN, W., W. F. BALE, H. C. HODGE and St. L. WARREN: J. of Pharmacol. **95**, 12 (1949). — ¹⁸ CHAIKOFF, J. L., A. TAUROG and W. O. REINHARDT: Endocrinology **40**, 47 (1947). — ¹⁹ HAMILTON, J. G., and M. H. SOLEY: Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. **26**, 483 (1940). — ²⁰ ARIEL, J., W. F. BALE, V. DOWNING, C. HODGE, W. MANN, St. van Voorhis, St. L. WARREN and H. J. WILSON: Amer. J. Physiol. **132**, 346 (1941). — ²¹ LANG, K., u. O. F. RANKE: Stoffwechsel und Ernährung, S. 197. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. — ²² KURLAND, G. S., and A. S. FREEDBERG: J. Clin. Endocrinol. **11**, 643 (1951). — ²³ RAWSON, R. W., and W. L. MONEY: Rec. Prog. Horm. Res. **4**, 397 (1949). — ²⁴ KRACHT, J.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **214**, 433 (1952); **216**, 294 (1952). — ²⁵ JENSEN, J. M., and J. E. CLARK: J. Labor. a. Clin. Med. **38**, 662 (1951). — ²⁶ WILLIAMS, R. H., H. JAFFÉ and C. KEMP: Amer. J. Physiol. **159**, 291 (1949). — ²⁷ PASCHKIS, K. E., A. CANTAROW, T. EBERHARD and D. BOYLE: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 116 (1950). — ²⁸ BOGOROCH, R., and P. TIMIRAS: Endocrinology **49**, 548 (1951). — ²⁹ MONEY, W. L., L. KIRSCHNER, L. KRAINTZ, P. MERRILL and R. W. RAWSON: J. Clin. Endocrinol. **10**, 1281 (1950). — ³⁰ REISS, R. S., O. S. RIGGS, G. W. THORN and P. H. FORSHAM: Proc. of the 1st clin. ACTH Conference, p. 193. Philadelphia, Pa.: The Blakiston Co. 1950. — ³¹ KRACHT, J.: Verhdl. dtsh. Ges. Path. 1952. — ³² TAUROG, A., F. N. BRIGGS and J. L. CHAIKOFF: J. of Biol. Chem. **194**, 655 (1952). — ³³ SELYE, H.: Textbook of Endocrinology, Acta inc. Medical Publisher, Montreal, 1949. — ³⁴ UOTILA, U. u. A. PEKKARINEN: Acta endocrinol. **6**, 23, (1951).

Dr. J. MEISSNER u. Dr. J. KRACHT, Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel,
Institut für experimentelle Biologie und Medizin, Borstel über Bad Oldesloe.

Aus dem Institut für Elektromedizin und Elektronentechnik; (Direktor: Prof. Dr. W. ROLLWAGEN), der II. Medizinischen Klinik; (Direktor: Prof. Dr. G. v. BERGMANN), und dem Pathologischen Institut; (Direktor: Prof. Dr. W. HUECK), der Universität München.

Untersuchungen über den Dithizondiabetes.

Von

HANNS WOLFF, HELMUT MASKE, BENNO STAMPFL und FRITZ BAUMGARTEN.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. April 1952.)

I. Einleitung und Problemstellung.

Beziehungen zwischen dem Zinkgehalt des Pankreas und seinen endokrinen Funktionen sind seit mehr als einem Jahrzehnt Gegenstand von Untersuchungen gewesen¹⁻⁶, die infolge methodischer und statistischer Widersprüche nicht zu eindeutigen Ergebnissen führten. Erst Befunde der allerletzten Zeit lassen die Vermutung zu, daß zwischen den Zinkvorkommen und der Insulinformation in den LANGERHANSschen Inseln ein direkter Zusammenhang besteht. Es sind das folgende Beobachtungen:

1. Durch histochemische Darstellung des Zinks mittels Diphenylthiocarbazid läßt sich eine selektive Anreicherung des Metalls in den LANGERHANSschen Inseln^{7, 8, 9} und hier vornehmlich in den β -Zellen¹⁰ nachweisen.

2. Im Hungerzustand zeigt sich bei verschiedenen Tierarten eine signifikante Vermehrung des Inselzinks. Nach anschließender Kohlenhydratfütterung — besonders nach Zuckergaben — tritt eine vorübergehende Abnahme des Inselzinks ein^{7, 8}.

3. Durch Injektion von Zinkkomplexbildnern wie Oxin und Dithizon lassen sich an Versuchstieren schwere Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bis zum Bilde eines echten Diabetes mellitus erzeugen^{11, 12, 13}.

Diese Ergebnisse lassen mit hoher Wahrscheinlichkeit den Schluß zu, daß die Gegenwart von Zink für die normale Funktion des insulären Apparates unerläßlich ist. Sie sagen jedoch vorerst nichts darüber aus, ob Zink einen festen Baustein des Insulins, einen Aktivator der Insulinsynthese oder den Bestandteil einer bisher nicht identifizierten, an der Insulinbildung beteiligten Substanz darstellt.

Um die Beziehungen zwischen Zinkgehalt und Funktion der β -Zellen eingehender zu studieren, haben wir die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

a) Es wurde bei verschiedenen Tierarten versucht, das Inselzink durch Injektion eines organischen Zinkreagens nachweisbar aus seinen physiologischen Bindungen zu lösen und durch Bildung stabiler Komplexe biologisch zu inaktivieren. Es wurde zu diesem Zwecke Dithizon verabreicht, das, wäßrig gelöst mit Zink bei pH 7,1—8,5 d. h. unter den physikalisch-chemischen Umweltbedingungen des Blutes und der Gewebe, komplexbildend reagiert.

b) Es wurde in Weiterführung der Arbeiten KADOTAS untersucht, welchen Einfluß Dithizoninjektionen auf das Verhalten des Zinks in Blut, Harn und Geweben auf den Kohlenhydratstoffwechsel und auf die Struktur des Inselapparates ausüben.

II. Methodik und Materialien.

1. Herstellung und Injektion der Dithizonlösungen.

Die nach Tiergewicht berechnete Menge Dithizon (Diphenylthiocarbazon) wird in schwach alkalischem 96%igem Alkohol gelöst, wobei 1—2 ml Alkohol 100 mg Dithizon entsprechen. Hierauf wird langsam und unter ständigem Rühren Aqua dest. (40—50 ml/100 mg Dithizon) von 80° zugegeben, das durch Ammoniumhydroxyd auf pH 7,5—8,0 gebracht wurde. Erreichen der Sättigungsgrenze von etwa 250 mg% nach 10 min Rühren bei 70—80°. Filtrieren und Errechnen des osmotischen Druckes der Lösung aus gelöster Dithizonmenge und Lösungsvolumen auf der Basis:

$$1 \text{ At} = 1 \text{ Mol}/22,4 \text{ l}$$

und Zugabe von Natriumchlorid bis zur Einstellung des physiologischen osmotischen Druckes von 3,5 At. 37° C. Filtrieren, Abkühlen und langsam mit kleinen Pausen i.v. injizieren. Bei Hunden Verabreichung in Form einer Infusion. Injektionsmenge je nach Gewicht und Dosis (50—150 mg Dithizon/kg) beim Kaninchen 50—100 ml, beim Hunde 500—1000 ml.

2. Bestimmung von Zink im Serum.

Nach folgender Modifikation der Methode von WOLFF¹⁴:

Reagenzien: 1. Rauchende Salpetersäure, konz.

2. Perchlorsäure, konz.

3. Ammoniumhydroxyd, 25%ig.

4. Salzsäure, konz.

5. Natriumphosphat, sekundär.

6. Kaliumphosphat, primär.

7. Diphenylthiocarbazon.

8. Natriumsulfid.

9. Tetrachlorkohlenstoff.

10. Aqua tridestillata.

Dithizonlösung: In einem Schütteltrichter 20 mg Dithizon in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff lösen, 200 ml Aqua tridest. und 5 Tropfen Ammoniumhydroxyd zugeben. 1 min Schütteln. Die zu entfernende Oxydationsstufe des Dithizons bleibt in der Tetraphase, das reine Dithizon geht in die wäßrige Phase über. Tetrachlorkohlenstoff ablassen, wäßrige Dithizonlösung mit einigen Tropfen Salzsäure ansäuern, 100 ml Tetrachlorkohlenstoff zugeben. 1 min Schütteln. Das gereinigte Dithizon geht in die Tetraphase zurück. Wäßrige Schicht ablassen. Dithizonlösung 2 mal mit Aqua tridest. nachwaschen, mit 1%iger zinkfreier Schwefelsäure überschichten und dunkel aufbewahren.

Pufferlösung: Phosphatpuffer nach SÖRENSEN, 1,5 molar, auf pH 6,0 eingestellt.

Natriumsulfidwaschlösung: 2 ml einer 1%igen NatriumsulfidstammLösung vor Gebrauch auf 100 ml Aqua tridest. verdünnen.

Arbeitsweise: 1 ml Serum wird mit 20 Tropfen Salpetersäure und 5 Tropfen Perchlorsäure in einem Mikrokölbchen vermischt. Über einem Mikrobrenner wird bei kleiner Flamme langsam verascht. Bei Gelbfärbung der restlichen Trockensubstanz nochmalige Zugabe von 5—10 Tropfen Salpetersäure und Veraschung

bis zur farblosen Trockne. Überwaschen in graduierten Mischzylinder mit Aqua tridest. Zusatz von 5 ml Pufferlösung, 3 ml Tetrachlorkohlenstoff und 2 ml Dithizonlösung. 2 min kräftig schütteln. Absaugen der wäßrigen Phase. Wiederholtes Auswaschen mit Natriumsulfidlösung, bis Purpurton der Dithizonlösung und Farblosigkeit der Waschlösung die vollzogene Spaltung der störenden Metalldithizonate und des überschüssigen Dithizons anzeigt. Messung der Extinktion bei 530 m μ (Schottfilter S 53) und 10 mm Schichtdicke. Ermittlung eines Blindwertes durch Parallelbestimmung mit 1 ml Aqua tridest. Ist E_m der Meßwert und E_b der Blindwert, so ergibt sich der gesuchte Zinkgehalt des Serums nach Gleichung:

$$E_m - E_b \cdot 322 = \gamma\% \text{ Zn.}$$

Reinheitsvorschriften: Es dürfen nur Reagenzien höchsten Reinheitsgrades (p. A.) verwendet werden. Tetrachlorkohlenstoff (p. A.) wird einmal, Wasser dreifach destilliert. Vor Verwendung des Wassers Prüfung auf Zinkfreiheit durch 1 Tropfen Dithizonlösung. Die benützten Dithizongefäße werden 12 Std in Bichromat-Schwefelsäure eingelegt, mit Aqua dest., bidest. und tridest. gespült, in der Wärme getrocknet und unter Luftabschluß in zinkspurenfreien Gefäßen aufbewahrt. Die Veraschungskölbchen wurden vor erstmaligem Gebrauch durch 24stündiges Kochen in Bichromat-Schwefelsäure künstlich gealtert. Benützt wurde Schottglas, das sich bei spektralanalytischer Kontrolle als annähernd zinkfrei erwies.

3. Bestimmung von Zink im Harn.

Nach der Methode von WOLFF und BUSSE¹⁵.

4. Nachweis von Kupfer, Kobalt, Eisen und Mangan in Serum und Harn.

Emissionsspektrographische Übersichtsanalyse (halbquantitativ) der mineralisierten Untersuchungssubstanz¹⁶.

Anregungsverfahren: Cu und Fe im Hochspannungswechselstrombogen 4,5 A/3,5 KV. Mn und Co im Gleichstrombogen 8 A/110 V unter Registrierung der Kathodenglimmschicht nach MANNKOPF und PETERS¹⁷.

Analysenlinien: Mn I 2801,1 Å

Co I 3502,3 Å 3453,5 Å 3405,1 Å

Cu I 3274,0 Å 3247,5 Å

Fe I 3581,2 Å 3020,6 Å 2483,3 Å.

5. Hämoglobinbestimmung im Serum.

Als Oxyhämoglobin in dem durch Dithizon nicht gestörten Bereich (570, 575 und 578 m μ) mit dem BECKMANN-Photometer.

6. Blutzuckerbestimmung.

Nach HAGEDORN-JENSEN.

7. Histochemische Darstellung des Gewebszinks.

Die histochemische Methode gleicht weitgehend der von OKAMOTO^{7, 8} angegebenen. Über sie wird an anderer Stelle berichtet¹⁰.

8. Histologische Inseldarstellung.

Differentialfärbung nach GOMORI¹⁸.

Tiermaterial:

Für die Untersuchungen an Hunden wurden vorwiegend Schäferhundmischlinge von 18–25 kg Gewicht benützt. Bei den Kaninchen zeigten die verschiedenen Rassen bei prinzipiell gleichsinniger Reaktionsweise häufig eine sehr unterschiedliche Dithizonsensibilität. Um die Ausgangsbedingungen so reproduzierbar als möglich zu gestalten, wurde der größte Teil der Untersuchungen an Angora-Albinos von etwa 2 kg Gewicht durchgeführt.

III. Beobachtungen an Versuchstieren nach Injektion von Dithizonlösungen.

1. Beobachtungen am Zinkstoffwechsel.

a) Verhalten des Serumzinks.

Um Einblick in die Reaktionsverhältnisse zwischen Dithizon und Zink im Organismus zu erhalten, wurde bei 16 Hunden das Serumzink vor und in regelmäßigen Intervallen nach der Dithizoninjektion kontrolliert. Vorhergehende Untersuchungen hatten bei 38 gesunden Tieren eine normale Schwankungsbreite des Serumzinks von 87—153 $\gamma\%$ bei

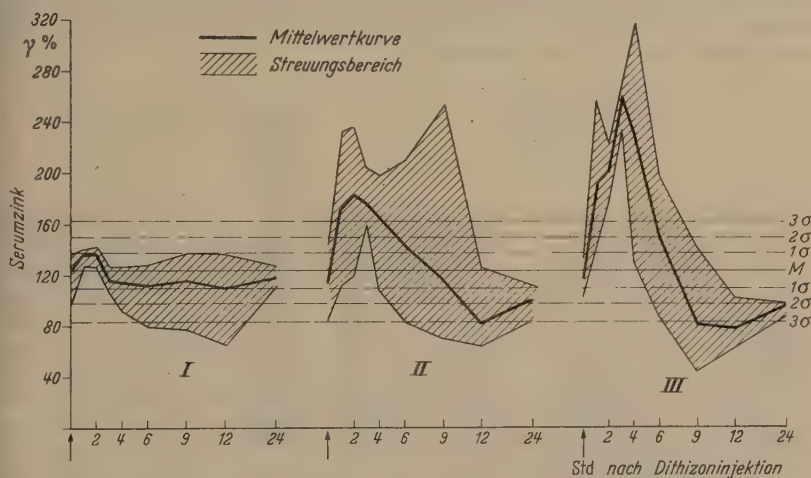


Abb. 1. Serumzink nach Dithizoninjektion beim Hund. I. 25—50 mg Dith./kg, II. 50—100 mg Dith./kg, III. 100—150 mg Dith./kg. M Mittelwert, σ mittlere Abweichung.

einem Mittelwert von 123 $\gamma\%$ und einer Standardabweichung von $\sigma^* = \pm 12,7 \gamma$ ergeben. Das Zinkverhalten der dithizonbehandelten Tiere wird durch Abb. 1 veranschaulicht.

Es zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Größe der verabfolgten Dithizonosis. Nach Gaben von 25—50 mg/kg finden sich keine Grenzen der Norm überschreitenden Schwankungen. Bei Dosen von 50—100 mg/kg ist die Injektion von einem raschen Anstieg des Serumzinks gefolgt, dessen Maximum nach 2—8 Std erreicht ist und der etwa 60—100% des Ausgangswertes beträgt. Anschließend kommt es zu einer Senkung des Zinkspiegels auf ca. 70—40% des Ausgangsniveaus mit langsam folgender Rückkehr zur Norm, die nach 24—48 Std erreicht wird. Bei Dosen von 100—150 mg/kg Dithizon fanden sich die gleichen Ver-

$$* \sigma_s = \pm \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (M - x_i)^2}$$

änderungen in erhöhtem Ausmaß. Die nach Injektionen von 50—150 mg/kg beobachteten Anstiege des Zinkspiegels lagen weit, die anschließenden Senkungen deutlich außerhalb der statistischen Variationsbreite der Norm.

Als Ursache der Zinkbewegungen im Serum schien eine Mobilisierung verfügbarer Zinkreserven aus den Geweben oder ein intravasaler Zerfall der zinkreichen Erythrocyten unter Dithizoneinfluß in Betracht zu kommen. Um die Frage einer möglichen Hämolyse zu klären, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

A. Dithizon wurde in einer metallfreien Pufferlösung aus KH_2PO_4 , NaOH und Aqua tridest. mit einem pH von 7,7 und einem osmotischen Druck von 3,0 At. bis zur Sättigung bei 70° gelöst. Die Lösung wurde filtriert und aus ihr, defibriniertem Hundeblut und physiologischer Kochsalzlösung Erythrocytensuspensionen mit absteigendem Dithizongehalt hergestellt:

1. 2 ml Blut	3,0 ml 0,9%ige NaCl-Lösung	—
2. 2 ml „	2,0 ml 0,9%ige „	1,0 ml Dithizon-Lösung
3. 2 ml „	1,5 ml 0,9%ige „	1,5 ml „
4. 2 ml „	1,0 ml 0,9%ige „	2,0 ml „
5. 2 ml „	—	3,0 ml „

Die Dithizonkonzentration in Stufe 2—3 entspricht etwa der des Blutes im Tierversuch bei Dosen von 50—100 mg/kg. Die Erythrocytensuspensionen wurden 12 Std im Thermostat bei 37° aufbewahrt, hierauf bei 2000 Touren zentrifugiert und in je 1 ml der überstehenden Flüssigkeit der verschiedenen Stufen der Zinkgehalt bestimmt. Die in γ ausgedrückten Ergebnisse finden sich in Tab. 1. Sie zeigen in der Suspensionsflüssigkeit eine mit dem Dithizongehalt steigende Zinkkonzentration. Lediglich in der Stufe mit dem höchsten Dithizongehalt (5) fand sich das freigesetzte Zink gegenüber der vorhergehenden Stufe (4) deutlich vermindert. Diese Verhältnisse entsprechen den von GYÖRGY und ROSE¹⁹ bei der Alloxanhämolyse beschriebenen. Mehrfache Wiederholung der Versuchsanordnung führte zu den gleichen Ergebnissen. Eingehendere Untersuchungen über das Wesen der Dithizonhämolyse werden z. Zt. durchgeführt*.

Tabelle 1.

Stufe	Parallele a (γ)	b (γ)	c (γ)
1	0,42	0,38	0,38
2	1,22	1,29	1,16
3	1,58	1,67	1,64
4	1,57	1,48	1,52
5	1,22	1,14	1,25

B. Um die Frage nach Existenz und Grad einer dithizonbedingten Hämolyse nicht allein aus der Menge des freigesetzten Erythrocytenzinks zu beurteilen, wurde bei der gleichen Versuchsanordnung wie A. nach dem Zentrifugieren der Hämoglobingehalt der Suspensionsflüssigkeit gemessen.

Infolge Interferenz der Absorptionsbanden des im Serum gebildeten Zinkdithizonats mit denen des Oxyhämoglobins besitzen die Werte jedoch nur geringe Aussagefähigkeit.

* Durch Vorbehandlung von Versuchstieren mit α -Tokopherol läßt sich erfahrungsgemäß die Alloxanhämolyse verhindern. Eigene informatorische Versuche deuten an, daß sich eine — wenn auch geringere — Schutzwirkung durch α -Tokopherol bei der Dithizonhämolyse ebenfalls erzielen läßt.

b) Verhalten des Harnzinks.

Um das Schicksal des nach der Dithizoninjektion so stark erhöhten Serumzinks weiter zu verfolgen, wurde der Harn von 6 Hunden vor und in regelmäßigen Abständen nach der Dithizoninjektion auf seinen Zinkgehalt kontrolliert.

Vorher wurde das normale Harnzink bei 10 Hunden mit einer Schwankungsbreite von 1–12 $\gamma\%$, einem Mittelwert von 3,8 $\gamma\%$ und einer Standardabweichung von $\sigma = \pm 1,6 \gamma$ festgestellt. Das Verhalten des Harnzinks bei den dithizonbehandelten Tieren wird durch Abb. 2 wiedergegeben. Es zeigt eine dem Zinkanstieg im Serum folgende, auf das Vielfache der Norm erhöhte Zinkausscheidung im Harn.

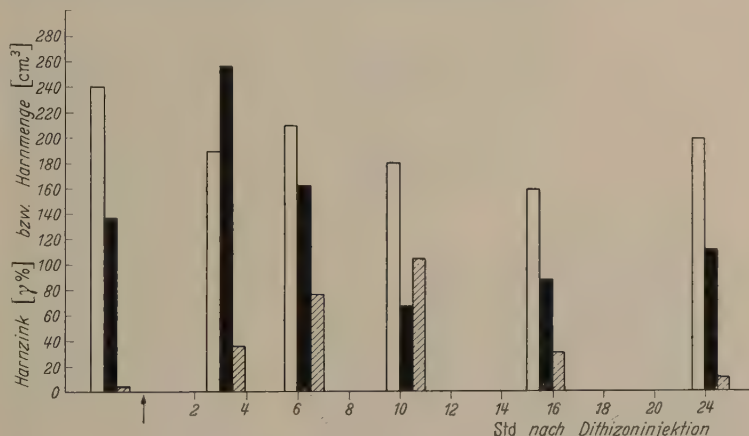


Abb. 2. Zinkausscheidungen im Urin nach Dithizoninjektionen beim Hund. □ Harnmenge, ■ Serumzink, ▨ Harnzink.

c) Verhalten des Gewebezinks.

Um auch Einblick in die Reaktionsweise des Dithizon mit Zink in den Organen zu gewinnen, wurde bei 6 Hunden und 24 Kaninchen, die zwischen 10 min und 24 Std in verschiedenen zeitlichen Abständen nach der Dithizoninjektion getötet wurden, das Gewebezink des Inselapparates und der zinkreichen Prostata histochemisch dargestellt. Bei sämtlichen Tieren fand sich bereits kurze Zeit nach der Injektion ein hochgradiger bis völliger Schwund des reaktionsfähigen Zinks in Abhängigkeit von der Größe der verabfolgten Dithizonosis. Die Veränderungen fanden sich in ähnlicher Weise an Pankreas und Prostata. Wesentlich erscheint in diesem Zusammenhang die Beobachtung, daß die Schnittflächen frisch nach der Injektion entnommener Pankreasstückchen unter der Lupe kleinste mit der anatomischen Anordnung der Inseln identifizierbare Flecken aufwiesen, die die typische Purpurfärbung des Zinkdithizonats besaßen (s. Abb. 3).

Über Grad, räumliche Anordnung und zeitliche Entwicklung der histochemischen Veränderungen in Beziehung zum Bilde des Dithizon-diabetes siehe III, 3, b.

d) Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten anderer Metalle (Co, Cu, Fe, Mn).

Um festzustellen, ob durch die Dithizoninjektionen auch andere Metalle als Zink zu abnormen Verhaltensweisen gezwungen wurden, haben wir die Konzentration von Eisen, Kupfer, Kobalt und Mangan

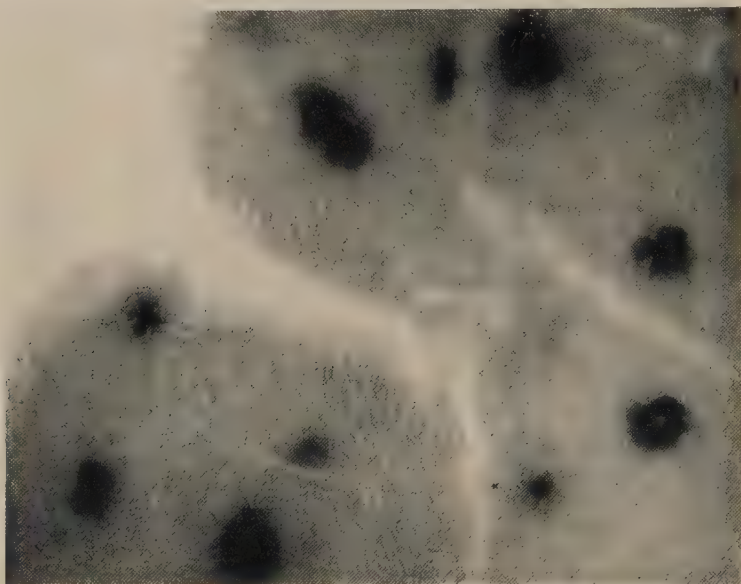


Abb. 3. Pankreasschnitt mit Inseln, in denen sich die Dithizonzinkreaktion vollzogen hat (Kaninchen, 30 min nach Dithizoninjektion, unbehandeltes Nativpräparat).

in Serum und Urin von Hunden vor und nach der Dithizoninjektion emissionsspektrographisch kontrolliert. Außer Zink zeigte nur Eisen in Gestalt einer mäßigen Vermehrung im Serum und einer geringeren im Harn eine signifikante Veränderung.

2. Beobachtungen am Kohlenhydratstoffwechsel.

a) Verhalten des Blutzuckers und das Auftreten von Dithizon-diabetes.

Bereits bei den Hundeversuchen wurden im Anschluß an die Dithizoninjektionen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels registriert, deren Beobachtung durch die Tatsache erschwert wurde, daß die meisten Tiere bei der Verabreichung von Dosen von 100—150 mg/kg unter

schweren allgemein toxischen Erscheinungen — häufig vergesellschaftet mit dem Bilde einer Hypoglykämie — zugrunde gingen.

Kaninchen erwiesen sich als ein geeigneteres Studienobjekt, da sie bei anscheinend höherer Sensibilität ihres Inselorgans gegenüber den Dithizongaben eine größere Resistenz gegen dessen allgemein toxische Nebenwirkungen zeigten. Es erhielten daher 40 Kaninchen intravenöse Dithizongaben von 30—150 mg/kg, nach denen der Blutzuckerspiegel in regelmäßigen Intervallen kontrolliert wurde. Nach einigen anfänglichen Tierverlusten infolge technischer Fehler ließen sich folgende Befunde reproduzierbar auslösen: Bereits 30 min post inj. kamen schwere

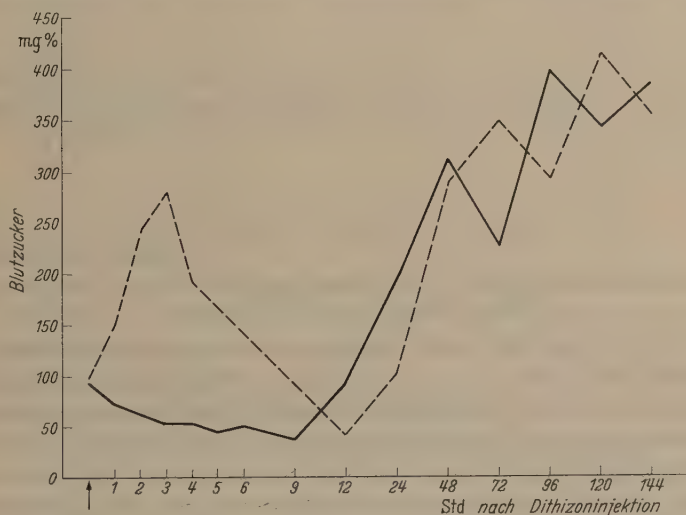


Abb. 4. Blutzucker Verhalten während der Entwicklung des Dithizondiabetes. --- Typ I (mit initialer Hyperglykämie), — Typ II (ohne initiale Hyperglykämie).

Blutzucker veränderungen verschiedenen Typs zur Beobachtung, die sich nur selten im Laufe der folgenden Tage wieder zur Norm zurückbildeten, sondern meistens 24—48 Std post inj. in das Bild eines echten Diabetes mellitus überleiteten. Bei dieser Entwicklung ließen sich 2 verschiedene Reaktionstypen unterscheiden: Bei Typ I kam es unmittelbar nach der Injektion zu einem starken Blutzuckeranstieg, dessen Maximum 1—3 Std post inj. erreicht wurde. Anschließend vollzog sich eine Senkung des Blutzuckers bis weit unter das Ausgangsniveau, deren Tiefpunkt nach 16—18 Std auftrat, und aus der sich im Laufe der folgenden 24—48 Std langsam eine diabetische Stoffwechsellaage entwickelte.

Bei Typ II fehlte die initiale Hyperglykämie. Die Veränderungen setzten sofort mit einer hypoglykämischen Phase ein, aus der sich im Laufe von 1—2 Tagen ein Dithizondiabetes entwickelte (Abb. 4). Die Blutzuckerbewegungen zeigten im Rahmen der beschriebenen Typen

individuelle Schwankungen, ihr Gesamtverhalten entsprach jedoch weitgehend dem beim Alloxandibetes beschriebenen. Die hypoglykämische Phase war bei Typ I und II häufig von schweren Schockerscheinungen begleitet, die zum Tode mehrerer Tiere führten.

Tiere mit schwerer Hypoglykämie, besonders Typ II, lieferten im allgemeinen die schwereren Diabetesformen. Der Grad und Verlauf der Veränderungen ließ zumeist eine deutliche Dosisabhängigkeit erkennen. Durch Gaben von 30–50 mg/kg konnte nach der hypoglykämischen Phase im allgemeinen nur eine passagere Hyperglykämie erzeugt werden, die sich nach 2–6 Tagen zur Norm zurückbildete. Bei Dosen zwischen

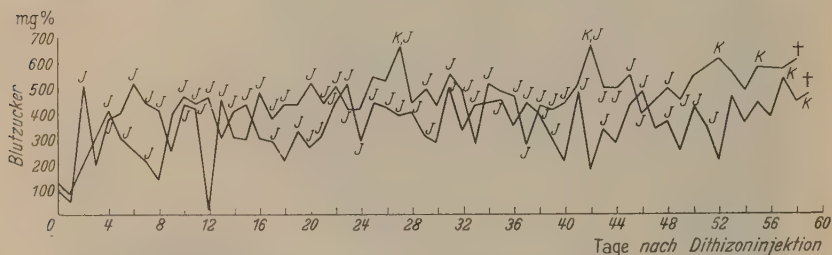


Abb. 5. Blutzuckerverhalten bei permanenten Dithizonidibetes mit und ohne Insulin.
J Insulin (0,25–1,5 Einh./kg), K Ketonurie.

50 und 100 mg/kg fand sich folgendes durchschnittliches Verhalten: Etwa 10% der Tiere zeigten eine passagere Hyperglykämie, 30–40% gingen in der initialen Hypoglykämie zugrunde und 50–60% entwickelten einen permanenten Diabetes. Bei rechtzeitiger prophylaktischer oder therapeutischer Verabreichung von Glucose konnte die Zahl der Todesfälle auf 10–20% reduziert und die Diabetesquote entsprechend erhöht werden. Dosen zwischen 100 und 150 mg führten ausnahmslos zu hypoglykämischen Komplikationen und anschließend zu schweren Bildern von permanentem Diabetes. Bei Dosen über 100 mg/kg gingen die Tiere zumeist unter verschiedenen, später zu beschreibenden Veränderungen zugrunde (III, 2, b). Bei geringeren Gaben stellte sich nach 12 bis 24 Std das normale Blutzuckerniveau ein.

b) Klinische Nebentbefunde.

Nach der Injektion von Dithizonlösungen und während der Entwicklung eines Dithizonidibetes wurde eine Reihe von weiteren Verhaltensabnormitäten registriert:

Kurz nach der Dithizoninjektion stellte sich bei Kaninchen und Hunden zumeist eine vorübergehende Dyspnoe ein, die bei letzteren oft schwere Formen annahm. Infolge der großen verabfolgten Flüssigkeitsmengen kam es bei Hunden gelegentlich zur Ausbildung eines vorübergehenden Lungenödems, das sich spontan oder auf Strophanthininjektionen schnell zurückbildete. 6–18 Std post inj. traten bei den Tieren, besonders den Hunden, häufig erneute Kreislaufkomplikationen auf, die das Bild eines protoplasmatischen Kollapses boten. Die Extremitäten waren

kühl und schlecht durchblutet, der Blutdruck oft extrem abgesunken. Bei der Venenpunktion ergab sich nur wenig Blut von stark erhöhter Viscosität. Die Erythrocytenzählung zeigte in diesen Stadien das Bild einer Polycythämie. In diesem Zustand trat bei Hunden am häufigsten der Exitus ein, Kaninchen erholten sich im Allgemeinen wieder ziemlich rasch. Auffällig war bei sämtlichen Tieren eine kurz nach der Dithizoninjektion auftretende Verschlechterung des Visus, die im Laufe der folgenden 6—12 Std zum partiellen oder völligen Verlust des Sehvermögens führte. Als Ursache konnte eine Glaskörpertrübung festgestellt werden. Über eine fragliche Beteiligung der Retina an den Veränderungen und über die ihnen zugrunde liegenden biochemischen Vorgänge werden Untersuchungen durchgeführt.

Im Stadium des Diabetes zeigten sämtliche Tiere dessen klassische Symptomatik mit Polydipsie, Polyurie, Abmagerung bis zur Kachexie und Zuckerausscheidung von 1—8% im Urin. Bei schweren präkomatischen Fällen ließ sich stets Aceton und Acetessigsäure, vereinzelt auch β -Oxybuttersäure im Harn nachweisen. Wurden die schwer diabetischen Tiere ohne Insulineinstellung gehalten, so kam es früher oder später zum Tod im Koma unter Erscheinungen einer kardio-vasculären Insuffizienz.

3. Beobachtungen am Inselapparat des Pankreas.

a) Histologische Veränderungen.

Bei sämtlichen Kaninchen kamen nach Verabreichung diabetogener Dithizondosen degenerative Veränderungen des Inselapparates zur Beobachtung, deren Art und Ausmaß von der injizierten Dithizonmenge und der Überlebensdauer der Versuchstiere abhing. Die Schädigungen entsprachen in allen Stadien weitgehend den nach Alloxanverabreichung beschriebenen und spielten sich mit wechselnder Schwere an sämtlichen Inseln ab. Bereits etwa 30 min nach Dithizoninjektion setzte ein Schwund der Granula und damit eine Homogenisierung des Plasmas ein. Nach weiteren 1—3 Std war das Plasma geschwunden, wodurch die Zellen ein eigentümlich leeres Aussehen erhielten. An den Kernen traten nach dieser Zeit die ersten Anzeichen von Pyknose auf. Nach 6—24 Std war fast stets der größte Teil der β -Zellen in eine strukturlose nekrotische Masse umgewandelt, in der vereinzelte pyknotische Kernreste auftauchten. Die α -Zellen blieben in allen Phasen des Kernuntergangs unversehrt. Nach Fixierung der diabetischen Stoffwechsellage bildete sich ein Endzustand mit atrophischen und an Zahl reduzierten Inseln heraus, die als α -Zellkonglomerate mit geringen fibrösen Einlagerungen imponierten und nur wenige oder gar keine überlebenden β -Zellen enthielten (s. Abb. 6). Bei Fällen von leichtem Dithizondiabetes war die Zahl der erhaltenen β -Zellen größer. Die histologischen Befunde können an dieser Stelle nur soweit angedeutet werden, als sie im Zusammenhang mit den übrigen Beobachtungen zur Sicherung des experimental-medizinischen Begriffes eines Dithizondiabetes erforderlich sind. Darüber hinaus werden sie an anderer Stelle ausführlich dargestellt¹⁰.

b) Histochemische Veränderungen.

Bei den Versuchstieren fand sich stets nach der Dithizoninjektion ein partieller bis totaler Schwund des reaktionsfähigen Inselzinks. Der Grad der Zinkverarmung stand in deutlicher Abhängigkeit von der Größe der verabfolgten Dithizongabe. Nach kleinen Dosen zeigten die zum Zwecke

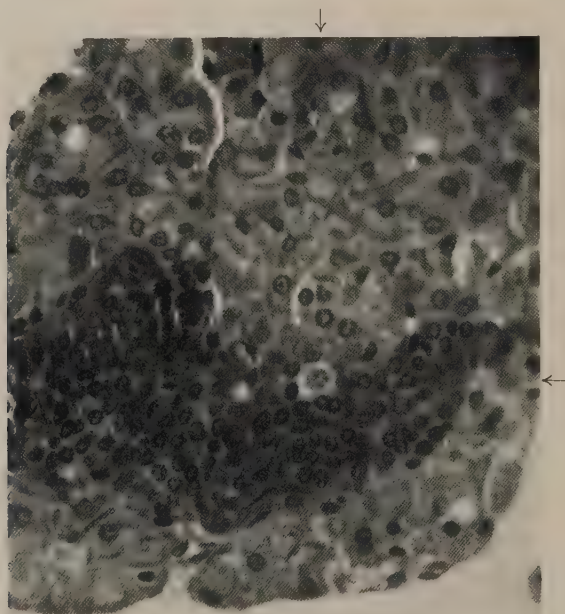


Abb. 6. Pankreasinsel nach 60 tägigem Dithizon diabetes. α -Zellkonglomerat mit einzelner erhaltener β -Zelle (Färbung nach GOMORI).

des histochemischen Zinknachweises mit Diphenylthiocarbazid behandelten Inseln an Stelle des normalen Purpurrotes des zinkreichen Parenchyms nur noch einen schwach rosa Schimmer, der auf Reste von reaktionsfähigem Zink schließen ließ. Nach hohen Dithizongaben deutete völlige Farblosigkeit der Inselreste an, daß das gesamte Zink des β -Zell-Apparates durch Dithizon belegt war und der Farbreaktion des histochemischen Nachweises nicht mehr zur Verfügung stand. Der Grad der Veränderungen zeigte zwischen den Inseln des gleichen Tieres häufig geringe Variationen. Der zeitliche Ablauf der histochemischen Veränderungen erfolgte mit großer Schnelligkeit. Bei Tieren, die 10 min nach Injektion einer großen Dithizonmenge getötet wurden, ließ sich in den Inseln bereits kein reaktionsfähiges Zink mehr nachweisen (s. Abb. 7 u. 8).

IV. Ergebnisdiskussion.

1. Zur Zink-Dithizonreaktion im Organismus.

Der auffällig hohe Zinkgehalt des menschlichen und tierischen Pankreas war seit den Untersuchungen von SCOTT and FISHER¹⁻⁴ und EISENBRAND und SIENZ⁵ bekannt. Während diese Autoren ihre Ergebnisse an in toto veraschtem Pankreasgewebe erhoben und die Zinkverteilung zwischen inkretorischem und exkretorischem Parenchym noch nicht differenzieren konnten, gelang es später OKAMOTO^{7, 8} auf histochemischem Wege eine selektive Anreicherung des Pankreaszinks in den LANGERHANSschen Inseln nachzuweisen. In eigenen Untersuchungen konnte dann

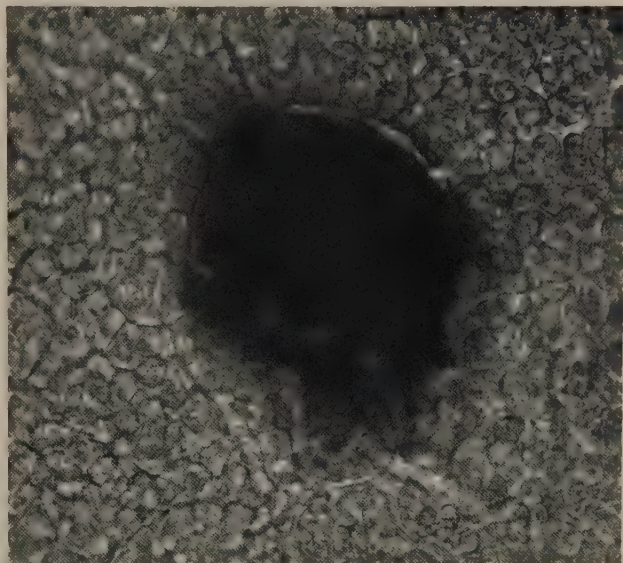


Abb. 7. Inselzink beim nüchternen Normaltier (histochemische Zinkdarstellung nach OKAMOTO).

erstmalig gezeigt werden, daß sich die beobachteten Zinkvorkommen vornehmlich auf die β -Zellen beschränken. Der Gedanke an funktionelle Beziehungen zwischen den lokalen Zinkdepots und der Insulininformation in den Inseln drängt sich damit auf. Die Frage, in welcher Form das vorliegende Zink gebunden ist und welche biochemischen Aufgaben es in diesem System versieht, schließt sich an. Hier liegt die eingangs geäußerte Vermutung nahe, daß Zink einen festen Baustein des Insulins und dieses damit ein Zinkprotein darstellt. Sie wurde jedoch bisher noch nicht bewiesen. Die Versuche scheiterten an der Schwierigkeit, ein dem physiologischen Inselprodukt entsprechendes Insulin zu isolieren, ohne es Verunreinigungsmöglichkeiten durch ubiquitäre Zinkspuren auszusetzen. Die Zinkvorkommen in den handelsüblichen Insulinpräparaten lassen keinerlei Rückschlüsse auf die Verhältnisse in vivo zu, da das Zink zum Zwecke der Kristallisation artifiziell zugesetzt wird. Die Frage, ob Zink stets in nativem Insulin vorhanden ist, sowie in welchen Mindestmengen und in welchen Bindungsformen, ist daher bis heute unbeantwortet.

Verläßt man diese — immerhin eine gewisse Wahrscheinlichkeit besitzende — Theorie von der Rolle des Inselzinks als Insulinbaustein, so erscheint es auch vorstellbar, daß das Metall als Bestandteil eines für die Insulinsynthese erforderlichen

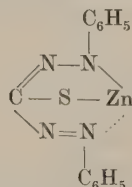
körpereigenen Wirkstoffes, etwa eines Fermentsystemes, in den β -Zellen auftritt. Derartige Zink enthaltende bzw. durch Zink aktivierte oder gehemmte Fermentsysteme sind in der Natur bekannt. Zu ihnen gehört z. B. die Carboanhydrase²⁰ und möglicherweise die alkalische Gewebsphosphatase^{21, 22, 23}. Laufende Untersuchungen haben die Nachweisbarkeit derartigen Substanzen in den Inseln zum Gegenstand.

Um nun die Bedeutung der diskutierten Zinkvorkommen in den β -Zellen für deren inkretorische Funktionen zu studieren, wurde auf die



Abb. 8. Geschrumpfte Insel nach 6-tägigem Dithizon diabetes mit minimalen restlichen Zinkspuren (histochemische Zinkdarstellung nach OKAMOTO).

im experimentellen Teil beschriebene Weise versucht, das Zink durch Injektion von Komplexbildnern aus seinen physiologischen Bindungen zu



Mutmaßliche Bindung des Zinks durch die Enolform des Dithizon in alkalischem Milieu.

lösen und in eine biologisch inaktive Zustandsform zu überführen. Hierzu wurde Dithizon verwendet, da es in vitro auch bei $\text{pH } 7,3-8,5$ d. h.

den mit geringen Unterschieden in Blut und Geweben auftretenden Wasserstoffionenkonzentrationen mit Zink komplexbildend reagiert.

Dithizon geht in diesem Milieu aber auch mit Kobalt und Nickel Verbindungen ein. Es mußte daher für das Verständnis der von KADOTA¹¹ und uns^{12, 13} nach Dithizoninjektionen beschriebenen Veränderungen des Inselsystems und des Kohlenhydratstoffwechsels folgende Frage eingangs geklärt werden:

1. Läßt sich die in vitro auslösbare Reaktion zwischen Dithizon und den genannten Metallen auch im Organismus herbeiführen?

2. Wenn ja, ist die in den Inseln ablaufende Dithizonreaktion für Zink spezifisch oder sind an ihr auch andere Metalle beteiligt.

Zur Klärung dieser Fragen wurde von uns versucht, eine Reihe zuverlässiger Kriterien zu sammeln.

Für den Vollzug einer Metall-Dithizonreaktion im Organismus sprechen folgende Befunde: Am Pankreas zeigen die Schnittflächen des unbehandelten, wenige Minuten nach der Injektion entnommenen Organs kleinste, der räumlichen Anordnung der Inseln entsprechende Flecken von der typischen Purpurfärbung des Metaldithizonats (III, 3, b, s. Abb. 3). Ferner können die am Serum- und Harnzink beobachteten Veränderungen ebenfalls im Sinne einer abgelaufenen Dithizonreaktion gedeutet werden. Der schnelle Anstieg des Serumzinks p. i. wurde von uns zuerst als Mobilisation verfügbarer Zinkreserven durch Dithizon aus den Geweben verstanden. Eingehendere Untersuchungen (III, 1, a) zeigten dann, daß Dithizon analog Alloxan, Alloxantin und Dialursäure¹⁹ eine beträchtliche Hämolyse verursacht. Die Vermehrung des Serumzinks muß daher zum größten Teil durch die Freigabe des Metalls aus den zinkhaltigen Erythrocyten erklärt werden. Die folgende flutartige Ausscheidung des in seinen physiologischen Verbindungen kaum harnfähigen Zinks durch die Nieren sprach dann allerdings für eine Bindung des freigesetzten Metalls an das renal in großen Mengen eliminierte Dithizon. Auch das Verhalten des histochemisch nachweisbarem Gewebszinks kann als Argument für den Vollzug einer Dithizon-Zinkreaktion verwendet werden. Denn bereits wenige Minuten nach der Injektion zeigte sich, daß in den Inseln nur wenig oder gar kein reaktionsfähiges Zink für den histochemischen Nachweis zur Verfügung stand. Hier kann allerdings der Einwand erhoben werden, daß das Dithizon und damit das an dieses gebundene Inselzink durch Alkoholbehandlung des Schnittes im Laufe der histochemischen Präparation eluiert und hierdurch dem Nachweis entzogen wurde. Da das von Dithizon verschonte und in seinen physiologischen Bindungen erhaltene Inselzink jedoch nicht durch Alkohol ausgelöst wird, kann der totale bzw. partielle Schwund des reaktionsfähigen Inselzinks als Beweis für die vollzogene Metall-Dithizonreaktion bzw. als Gradmesser für deren Umfang angesehen werden.

Die zweite für das Verständnis der Genese des Dithizondiabetes wichtigen Frage ist die nach der Zinkspezifität der in den Inseln abgelaufenen Dithizonreaktion. Ihre Beantwortung ist einfacher.

Bei der histochemischen Untersuchung normaler Pankreasinseln konnte in den β -Zellen mit den Mitteln der Diphenylthiocarbazidreaktion lediglich Zink festgestellt werden. Die Beobachtung schließt zwar die mögliche Gegenwart feinsten Co- und Ni-Spuren nicht aus, sie sichert aber in gleicher Weise die Annahme, daß es sich bei den groben histochemischen Veränderungen am Pankreas dithizonbehandelter Tiere fast ausschließlich um Zinkreaktionen handelt. Um in der Sicherung der Zink-Dithizonreaktion noch weiter zu gehen, wurde von uns noch das Verhalten von Fe, Co, Cu und Mn in Serum und Harn auf emissions-spektrographischem Wege kontrolliert. Hierbei fanden sich außer den beschriebenen Zinkveränderungen nur noch eine mäßige Eisen-Vermehrung im Serum und eine geringere im Harn, die als Hämolysefolge gedeutet werden dürfen. Die übrigen kontrollierten Metalle zeigten keine mit den Mitteln dieser Methodik feststellbare Verhaltensabnormitäten. Die diskutierten Befunde gestatten die Annahme, daß sich die bei pH 7,3 bis 8,5 in vitro vollziehenden Metall-Dithizonreaktionen auch in vivo formieren und daß die an den Inseln des Pankreas beobachteten histochemischen Veränderungen als Ausdruck einer Dithizon-Zinkreaktion gedeutet werden dürfen.

2. Zur Genese des Dithizondiabetes.

Betrachtet man Entwicklung und Ablauf des Dithizondiabetes, so fällt seine fast spiegelbildliche Ähnlichkeit mit dem Alloxandiabetes auf. Diese äußert sich in:

- a) dem 3-Phasenverlauf beider Formen,
- b) der zeitlich gleichen Rhythmik dieser Phasen bei beiden Formen,
- c) in dem schnellen Auftreten schwerster β -Zellschädigungen bei beiden Formen, ohne daß Veränderungen ähnlichen Ausmaßes an anderen Organen zur Beobachtung kommen.

In einer ausführlichen Zusammenfassung der bis 1947 erschienenen Untersuchungen über Alloxandiabetes kommt LUKENS zu dem Schluß, daß der Alloxandiabetes als ein echter Pankreasdiabetes aufgefaßt werden muß, wobei der Entstehungsmechanismus der β -Zellzerstörung bisher nicht befriedigend geklärt werden konnte. Eine Aufführung der über diesen Fragenkomplex bisher diskutierten Theorien würde an dieser Stelle zu weit führen. Angesichts der starken Analogie der Pankreasveränderungen und der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Alloxan- und Dithizondiabetes kann als sicher angenommen werden, daß es sich beim Dithizondiabetes ebenfalls um einen reinen Pankreasdiabetes

handelt. Die kritische Würdigung der im experimentellen Teil gesammelten Erfahrungen gestattet den Schluß, daß die in den β -Zellen nachgewiesene Reaktion zwischen den lokalen Zinkdepots und Dithizon als auslösende Ursache des Dithizondiabetes angesehen werden muß.

Zusammenfassung.

1. Um die Bedeutung der in den β -Zellen der LANGERHANSSchen Inseln histiochemisch nachweisbaren großen Zinkvorkommen für die endokrine Pankreasfunktion zu studieren, wurde versucht, das Inselzink durch Injektion von Dithizon aus seinen physiologischen Verbindungen zu lösen und in biologisch inaktive, stabile Komplexe zu überführen. Um Kriterien für Art und Stärke der Dithizonwirkung zu erhalten, wurde nach der Injektion das Verhalten des Zinkstoffwechsels, des Kohlenhydratstoffwechsels und der LANGERHANSSchen Inseln untersucht.

2. Unmittelbar nach der Dithizoninjektion ließen sich bei Hunden und Kaninchen folgende Veränderungen des Zinkstoffwechsels registrieren:

a) Eine Vermehrung des Serumzinks bis auf das Doppelte der Norm ($m = 123 \gamma\%$, $\sigma = \pm 12,7$). Als Teilursache dieses Vorgangs konnte eine Hämolyse der zinkhaltigen Erythrocyten festgestellt werden.

b) Eine anschließende flutartige Eliminierung des in seinen physiologischen Verbindungen kaum harnfähigen Zinks durch die Nieren.

c) Das Auftreten kleinster, der räumlichen Anordnung der Inseln entsprechender Flecken auf der nativen Pankreasschnittfläche, die das charakteristische Purpurrot des Zinkdithizonats zeigten.

Die Stärke der Zinkbewegungen in Serum und Harn zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der Größe der verabfolgten Dithizondosis (30 bis 150 mg/kg Körpergewicht).

3. Nach Gaben von 50—100 mg Dithizon/kg ließen sich bei 40 Kaninchen folgende Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsel reproduzierbar auslösen:

a) Eine passagere Hyperglykämie von 2—6tägiger Dauer in etwa 10% der Fälle.

b) Ein permanenter Diabetes in etwa 50—60% der Fälle. Dieser zeigte zumeist mit initialer Hyperglykämie, folgender Hypoglykämie und anschließender Entwicklung der diabetischen Stoffwechsellaage einen dem Alloxandiabetes ähnlichen 3-Phasenverlauf.

c) Tod in der schweren prädiabetischen Hypoglykämie in etwa 30% der Fälle. Auch hier zeigte die Schwere der Veränderungen eine deutliche Dosisabhängigkeit.

4. Am Pankreas fanden sich folgende Veränderungen:

a) Histologisch degenerative Umwandlungen der β -Zellen bis zu deren partiellem oder totalem nekrotischen Untergang. Die α -Zellen

blieben stets unversehrt. Die Veränderungen entwickelten sich im Laufe weniger Stunden post inj.

b) Histiochemisch ein unmittelbar an die Dithizoninjektion anschließender partieller bis totaler Schwund des reaktionsfähigen Zinks aus den β -Zellen.

5. Emissionsspektrographische Kontrollen von Cu, Co, Fe und Mn in Serum und Harn ergaben keinerlei signifikante Stoffwechseleränderungen der genannten Metalle.

6. Die Diskussion des Ergebnismaterials führt zu folgenden Schlüssen:

a) Die in vitro bekannte Dithizon-Zinkreaktion findet auch in vivo, d. h. zwischen injizierten Dithizon und dem Zink der Gewebe im Organismus statt.

b) Als auslösendes Moment für die Entstehung des Dithizon-diabetes muß die in den β -Zellen ablaufende und dort schwere degenerative Veränderungen erzeugende Reaktion zwischen Zink und Dithizon angenommen werden.

Die Durchführung der Untersuchungen wurde durch die großzügige Hilfe der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft und der wissenschaftlichen Abteilung der „Hormon-Chemie“, München, ermöglicht.

Für die Überlassung von α -Tokopherol sind wir der Firma La Roche, Basel, zu Dank verpflichtet.

Literatur.

- ¹ FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: J. of Biol. Chem. **106**, 305 (1934). —
- ² FISHER, A. M., and D. A. SCOTT: Biochemic. J. **29**, 1055 (1935). — ³ SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: Amer. J. Physiol. **121**, 253 (1938). — ⁴ SCOTT, D. A., and A. M. FISHER: J. Clin. Invest. **17**, 725 (1938). — ⁵ EISENBRAND, J., u. M. SIENZ: Z. physikol. Chem. **268**, 1 (1941). — ⁶ HORVAT, L.: Biochem. Z. **308**, 301 (1941). —
- ⁷ OKAMOTO, K.: Trans. Jap. path. Soc. **32**, 99 (1942). — ⁸ OKAMOTO, K.: Trans. Jap. path. Soc. **33**, 247 (1943). — ⁹ STAMPFL, B., H. WOLFF, H. MASKE u. F. BAUMGARTEN: Klin. Wschr. **29**, 671 (1951). — ¹⁰ STAMPFL, B. u. Mitarb.: Virchows Arch., im Druck. — ¹¹ KADOTA, I.: J. Labor. a. Clin. Med. **35**, 568 (1950). — ¹² WOLFF, H., u. H. MASKE: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1951**, 205. — ¹³ WOLFF, H., H. MASKE, B. STAMPFL u. F. BAUMGARTEN: Klin. Wschr. **29**, 670 (1951). — ¹⁴ WOLFF, H.: Biochem. Z. **320**, 291 (1950). — ¹⁵ WOLFF, H., u. G. BUSSE: Biochem. Z. **322**, 154 (1951). — ¹⁶ WOLFF, H.: Biochem. Z. **318**, 430 (1948). — ¹⁷ MANNKOPF, R., u. CL. PETERS: Z. Physik **70**, 444 (1931). — ¹⁸ GOMORI, G.: Amer. J. Path. **15**, 497 (1939). — ¹⁹ ROSE, C. S., and P. GYÖRGI: Blood, V, **11**, 2062 (1950). — ²⁰ KEILIN, D., and T. MANN: Biochemic. J. **34**, 1163 (1940). — ²¹ HOVE, E., C. A. ELVEHEJEM and E. B. HART: J. of Biol. Chem. **134**, 425 (1940). — ²² BODANSKI, C., and O. BLUMENFELD: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **70**, 546 (1949). — ²³ ROCHE, J., N. VAN THOAI, J. MARCELET, G. DESRUISSEAU et S. DURAND: Bull. Acad. Méd. Paris **294** (1946). — ²⁴ LUKENS, F. D. W.: **130**, Physiologic. Rev. **28**, 304 (1948).

Dozent Dr. H. WOLFF, Med. Klinik der Universität, München, Ziemssenstr. 1.

Aus der II. Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. G. v. BERGMANN), dem Institut für Elektromedizin und Elektronentechnik (Direktor: Prof. Dr. W. ROLLWAGEN) und dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. W. HUECK) der Universität München.

Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel beim Alloxandibetes*. (Ein Beitrag zur Alloxanwirkung.)

Von

HELMUT MASKE, HANNS WOLFF, BENNO STAMPFL und FRITZ BAUMGARTEN.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. April 1952.)

1. Einleitung und Problemstellung.

KADOTA berichtete kürzlich, daß es gelingt, bei Kaninchen durch intravenöse Gaben von 50—100 mg Oxin oder Diphenylthiocarbazon (Dithizon) pro Kilogramm Körpergewicht einen echten Diabetes mellitus zu erzeugen¹. Wir haben uns im Zusammenhang mit Arbeiten über die Entstehung des menschlichen Diabetes und über den Stoffwechsel der Spurenelemente besonders für diese Tatsachen interessiert²⁻⁶, weil Oxin und Dithizon in ihrer chemischen Konstitution stark vom Alloxan und diesem verwandten diabetogenen Verbindungen abweichen, und weil diese Beobachtungen auf Beziehungen zwischen Diabetesentstehung und Zinkstoffwechsel schließen lassen.

Der Alloxandibetes bedeutete einen großen Schritt vorwärts in der Geschichte der Diabetesforschung. Die Entdeckung von Verbindungen, die isoliert fast ausschließlich die β -Zellen des Inselapparates im Pankreas schädigen und auf diesem Wege einen echten Pankreasdiabetes ohne Umwege über andere Teile des innersekretorischen Systems erzeugen, war nicht nur für das Studium des ausgebildeten Diabetes an Versuchstieren wichtig, sondern führte auch zu einer Vielzahl von Untersuchungen und Vermutungen über den Entstehungsmechanismus des menschlichen Diabetes.

Die Frage, ob Alloxan selber im menschlichen Organismus vorkommen kann, ist bis heute nicht sicher entschieden.

LUKENS⁷ zitiert ältere Beobachtungen von LIEBIG⁸ und LANG⁹, nach denen Alloxan bzw. Vorstufen desselben in der Darmschleimhaut und im Urin gefunden worden sind. Nach einer neueren Arbeit von SELIGSON, SELIGSON, SHAPIRO, RALEY, RIABOFF und LUKENS¹⁰ scheiden normale Individuen eine der Alloxansäure ähnliche Verbindung mit dem Urin aus, die nach der Hydrolyse Oxomalonsäure ergibt. — Es wurden weiter dem Alloxan chemisch verwandte Verbindungen auf ihre

* Der Inhalt der vorliegenden Arbeit wurde zum Teil auf dem N.W.-deutschen Internistenkongreß in Greifswald im Juni 1951 vorgetragen.

diabetogene Wirksamkeit untersucht, um die für die Diabetesentstehung notwendige spezifisch-chemische Wirkung zu analysieren. Dabei wurden Alloxan, Alloxantin, Dialursäure und verschiedene einfache N-Homologe dieser Verbindungen als wirksam befunden¹¹. Ausgehend von der Vorstellung, daß vor allem die Keto-gruppen dieser Verbindungen für deren Wirkung verantwortlich zu machen seien, wurden weitere ähnliche Verbindungen untersucht. PATTE¹² fand, daß Dehydroascorbinsäure, Dehydroisoascorbinsäure und Dehydroglucoascorbinsäure wirksam waren. Er schließt aus der Unwirksamkeit der Dehydroglucuronsäure auf die Notwendigkeit einer Ringverbindung neben den Ketogruppen bei der Diabetesentstehung. — STOLL¹³ fand, daß man auch mit Ninhydrin einen Diabetes erzeugen kann und nimmt an, daß das Redoxpotential bei der Diabetesentstehung eine entscheidende Rolle spielt. GAED¹⁴ beobachtete die Entstehung eines Diabetes nach Applikation von Isatin. — DOERR, BOPP, KUHN und QUADBECK¹⁵ untersuchten die Wirkung von parenteral verabreichtem Glyoxal auf Blutzuckerspiegel und Inselzellen und fanden dem Alloxandibetes sehr ähnliche Verhältnisse. — HEDY¹⁶ schließt aus dem negativen Ergebnis bei der Untersuchung verschiedener anderer Polyketone, daß der intakte Pyrimidinkern neben den Ketogruppen für den diabetogenen Effekt notwendig ist. Der Autor zitiert eine Arbeit von DUNN, SHEEHAN und MCLEITCH¹⁷, die das 2 (p-acetylaminostyryl)-6-dimethyl-aminochinolin methochlorid wirksam fanden. Es wurde außerdem eine große Anzahl anderer chemisch ähnlicher Verbindungen untersucht, ohne daß nach deren Applikation ein Diabetes beobachtet werden konnte. Man muß allerdings bei der Beurteilung und Gegenüberstellung der verschiedenen Versuchsergebnisse sehr vorsichtig sein, da die Experimente zum großen Teil unter ganz unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt worden sind, und dabei die Wirksamkeit nach verschiedenen Maßstäben beurteilt wurde.

LAZAROW^{18, 19} beobachtete als erster, daß durch Alloxangaben das Blutglutathion stark erniedrigt wird; er entdeckte weiter, daß durch eine Vorbehandlung der Versuchstiere mit Glutathion oder Cystein der Alloxandibetes verhindert wird. Derselbe Effekt läßt sich mit BAL (2,3-Dimerkaptopropanol), Thiouracil und 5-Methylthiouracil erreichen. LAZAROW^{20, 21} untersuchte ferner den Mechanismus dieser Schutzwirkung und fand, daß Alloxan zum Teil zu Dialursäure reduziert wird und zum anderen Teil mit Glutathion oder Cystein Verbindungen eingeht, die er spektrophotometrisch nachweisen konnte. Die Beobachtung dieses Wechselspiels gegenseitiger Beeinflussung führte zu der Vorstellung, daß die Schädigung der β -Zellen durch das Alloxan über eine irreversible Veränderung SH-haltiger Fermente in den Zellen zustande kommt. Den Einwand, daß in vielen anderen Körpergeweben ebenfalls derartige Fermente vorkommen, ohne daß dort nach einer diabetogenen Alloxan-Dosis Schäden gefunden wurden, möchte LAZAROW²² damit entkräften, daß in den β -Zellen ein geringerer Vorrat an SH-haltigen Verbindungen und ein höheres Redoxpotential vorhanden ist, als in anderen Geweben. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang der Hinweis, der von DOERR, BOPP, KUHN und QUADBECK¹⁵ auf Grund der nach Glyoxal beobachteten Veränderungen gemacht wurde, daß normalerweise die Antiglyoxalase, die Glutathion als wirksame Gruppe enthält, im Pankreas vermehrt vorhanden ist.

GRIFFITHS²³ konnte bei Kaninchen, die mit einer Kost, arm an schwefelhaltigen Aminosäuren, ernährt wurden, einen Diabetes mit Harnsäure erzeugen. Er schließt aus der weiteren Beobachtung, daß Alloxan, welches am Stickstoff mit Benzyl oder Butyl substituiert ist, zwar das Glutathion im Blut erniedrigt, aber keinen Diabetes erzeugt, auf die Notwendigkeit der Gruppierung $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \\ | \quad | \quad | \\ \text{N} - \text{C} - \text{N} \end{array}$ zur Erzeugung einer Alloxan-ähnlichen Wirkung²⁴. Auch die Feststellung, daß die

meisten diabetogen wirksamen Substanzen Aminosäuren oxydativ desaminieren (STRECKERSche Reaktion), führte nicht zur Auffindung eines für den Wirkungsmechanismus allgemein gültigen Prinzips. QUADBECK²⁵ untersuchte verschiedene andere diese Reaktion gebenden Verbindungen, ohne damit einen Diabetes erzeugen zu können.

Weitere Versuche, einen passenden Rahmen zur Erklärung aller früheren Beobachtungen zu finden, führten KADOTA¹ zu seiner Untersuchung über die diabetogene Wirksamkeit von zinkbindenden Reagentien. Es wird seit langem vermutet, daß Insulin im Nativzustand Zink enthält^{26, 27}. Diese Vermutung hat einen gewissen Wahrscheinlichkeitsgrad erhalten unter anderem durch Beobachtungen von OKAMOTO^{28, 29}, der histochemisch den Nachweis führen konnte, daß der seit längerem bekannte Zinkreichtum des Pankreas sich vor allem auf die Inseln konzentriert. KADOTA weist außerdem auf ältere chemische Untersuchungen von DENIGES³⁰ hin, der Farbreaktionen zwischen Alloxan und verschiedenen Metallen wie Eisen, Zink und anderen beschrieben hat. Es wurde deshalb vermutet, daß der Vorgang der selektiven β -Zellschädigung durch Alloxan über dessen Zinkbindungsvermögen verlaufen könnte, und daß es möglich sein müßte, einen Diabetes auch mit anderen Zinkreagentien zu erzeugen. Es gelang, wie wir bereits am Anfang der Arbeit berichteten, mit Oxin und mit Diphenylthiocarbazon Kaninchen diabetisch zu machen. Bei der Weiterführung der Arbeit von KADOTA konnten wir diese Befunde bestätigen und darüber hinaus beobachten, daß nach Dithizongaben einschneidende Veränderungen im Zinkstoffwechsel auftreten. Auf Grund unserer Beobachtungen konnte eine Reaktion zwischen Zink und Dithizon im Organismus nachgewiesen werden. Es gelang uns weiter, zu zeigen, daß unmittelbar nach der Injektion von Dithizon das Zink in den β -Zellen als Zinkdithizonat vorliegt. Die Reaktion von Zink und Dithizon in den β -Zellen war von deren degenerativem Untergang gefolgt. Damit erschien der Vorgang der Zinkbindung in den Inselzellen als ursächliches Moment bei der Entstehung des Dithizondibetes gesichert⁵⁰.

Um nun zu prüfen, inwieweit das Alloxan den Zinkstoffwechsel beeinträchtigt, haben wir ähnliche Untersuchungen beim Alloxandibetes durchgeführt.

2. Methoden und Material.

a) Zink im Serum wurde mit der in der vorhergehenden Arbeit angegebenen Methodik bestimmt. Serumzinkuntersuchungen wurden wegen der dazu benötigten Blutmenge nur bei Hunden durchgeführt.

b) Die Zinkausscheidung im Harn wurde bei Einzeltieren mit der von WOLFF und BUSSE³¹ beschriebenen Methode kontrolliert. Der Harn konnte wegen der Einhaltung absolut spurenfreier Arbeitsbedingungen nicht im Stoffwechselkäfig gesammelt werden, sondern wurde frei aufgefangen.

c) Die histochemische Darstellung des Gewebezink entspricht etwa der von OKAMOTO²⁸ angegebenen Arbeitsvorschrift. Das Material wurde für diesen Zweck lebfrisch in spurenfreiem, absolutem Äthanol fixiert*.

d) Nachweis von Cu, Co, Fe und Mn im Serum und Harn: Emissionsspektrographische halbquantitative Analyse der getrockneten und mineralisierten Untersuchungssubstanzen, spektrale Anregung: Fe, Cu = Hochspannungswechselstrombogen 4,5 A/3,5 KV. Mn, Co = Gleichstrombogen 8 A/110 V unter Registrierung der Kathodenglimmschicht nach MANNKOPF und PETERS³²; Elektroden = Spektalkohle.

* Die histologischen und histochemischen Methoden werden ausführlich an anderer Stelle berichtet. (B. STAMPFL u. Mitarb., Virchows Arch., in Vorber.)

Analysenlinien = Mn I 2801,1 Å	Cu I 3247,5 Å
Co I 3502,3 Å	Fe I 3581,2 Å
Co I 3453,5 Å	Fe I 3020,6 Å
Co I 3405,1 Å	Fe I 2483,3 Å
Cu I 3274,0 Å	

Spektrograph = Zeiss Qu 24, Steinheil G. H.

e) Die histologische Differenzierung der Inselzellen wurde nach GOMORI³³ durchgeführt. Das Material hierfür wurde ebenfalls lebfrisch in Sublimat-Formol fixiert.

f) Die Blutzuckerbestimmungen wurden nach HAGEDORN-JENSEN durchgeführt.

g) Alloxan wurde schwach sauer gelöst und die Lösung durch Zusatz von Kochsalz isotonisch gemacht. Die fertige Alloxanlösung wurde bei allen Versuchen i.v. und verhältnismäßig schnell injiziert. Die Dosierung betrug in allen Fällen 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

h) Für die Versuche wurden mittelschwere, mischrassige Hunde von etwa 20 kg Körpergewicht, ausgewachsene Kaninchen verschiedener Rassen von etwa 2 kg Gewicht und ausgewachsene Albinoratten verwendet. Den Tieren wurde 12 Std vor Versuchsbeginn das Futter entzogen.

3. Ergebnisse.

a) Das Verhalten von Serumzink und Harnzink nach Alloxangaben.

Bei Hunden, Kaninchen und Ratten entwickelte sich prompt und regelmäßig nach der intravenösen Injektion von 100 mg Alloxan pro Kilogramm Körpergewicht ein Diabetes mellitus. Es wurden die charakteristischen und oft beschriebenen anfänglichen Schwankungen des Blutzuckerspiegels beobachtet⁷. Die Kaninchen waren besonders empfindlich und entwickelten zum Teil so schwere Stoffwechselstörungen, daß ein Teil der Tiere nur mit Insulin über längere Zeit am Leben erhalten werden konnte.

Das Zink im Blutserum hatte bei 38 gesunden Hunden eine Schwankungsbreite von 87—153 $\gamma\%$. Das arithmetische Mittel betrug 123 $\gamma\%$ und zeigte eine Standardabweichung von $\sigma = \pm 12,7 \gamma^*$.

Es wurde zunächst eine Gruppe von 7 Hunden untersucht. Bei 6 Tieren wurde innerhalb der ersten 2 Std nach der Alloxaninjektion ein Anstieg des Serumzink weit über die physiologische Schwankungsbreite hinaus beobachtet. Bei einem Tier stieg das Zink im Serum erst 14 Std nach der Injektion an. Bei der Mehrzahl der Tiere wurden, soweit sie nicht vorher zur histologischen Untersuchung getötet worden waren, innerhalb von 20 Std nach der Injektion wieder normale Serumzinkwerte gefunden. Das zu den Zinkbestimmungen gewonnene Serum war

$$* \sigma_x = \pm \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (M - x_i)^2}$$

in den ersten Stunden nach Alloxaninjektion stärker rötlich gefärbt, als dies bei Hunden an und für sich der Fall ist (s. Tab. I u. Abb. 1).

Das Harnzink konnte aus technischen, bereits angeführten Gründen nicht so häufig und regelmäßig untersucht werden. Bei 10 gesunden Hunden betrug die normale Zinkkonzentration im Harn zwischen 1 und 12 $\gamma\%$. Als normaler Mittelwert wurde 3,8 $\gamma\%$ und als Standardabweichung $\sigma = \pm 1,6 \gamma$ gefunden.

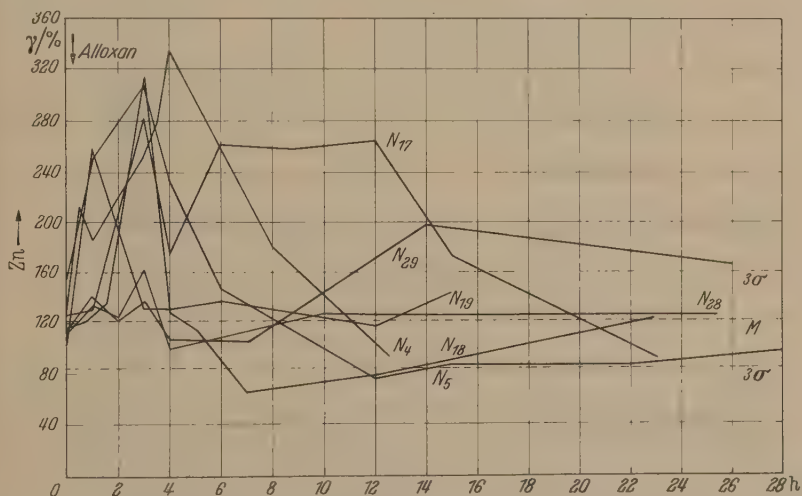


Abb. 1. Serumzink nach i.v. Injektion von 100 mg/kg Alloxan bei unvorbehandelten Tieren. 3σ = 3fache mittlere Abweichung, M Durchschnittswert des normalen Serumzinks.

Die Zinkausscheidung war bei den beiden Tieren dieser Gruppe, deren Harn untersucht wurde, stark vermehrt und betrug maximal 50,5 bzw. 71 $\gamma\%$ bei reichlicher Flüssigkeitsabgabe (Tab. 3).

Von anderen Metallen wurde in den emissionsspektrographisch untersuchten Harnen lediglich das Eisen vermehrt gefunden.

b) Untersuchungen über die Bedeutung der Alloxanhämolyse für das Verhalten des Serum- und Harnzink.

Es stellte sich während der bisher beschriebenen Versuche heraus, daß die Veränderungen des Serumzink zum mindesten weitgehend auf eine erhebliche Hämolyse zurückzuführen sind.

Die Hämolyse nach Alloxangaben und ihre Beeinflussung durch verschiedene Faktoren ist von Györgi und Rose^{34, 35, 36} ausführlich beschrieben worden. Da in den Erythrocyten etwa die 5fache Menge Zink

enthalten ist, wie in dem Serum einer gleichen Blutmenge, wären die beobachteten Anstiege des Serumzink als Folge einer Hämolyse durchaus verständlich. GYÖRGI und ROSE fanden, daß sich die Alloxanhämolyse durch vorhergehende Behandlung der Versuchstiere mit α -Tokopherol vollständig verhindern läßt, während die Zerstörung der β -Zellen im Inselapparat und die Entwicklung des Diabetes unbeeinflusst von der Vorbehandlung verläuft^{37, 38}.

Wir haben auf diese Beobachtung zurückgegriffen, um die Hämolyse, die für unsere Untersuchungen eine die sonstigen Veränderungen des Zinkstoffwechsels überdeckende Störung bedeutet, ausschließen zu können.

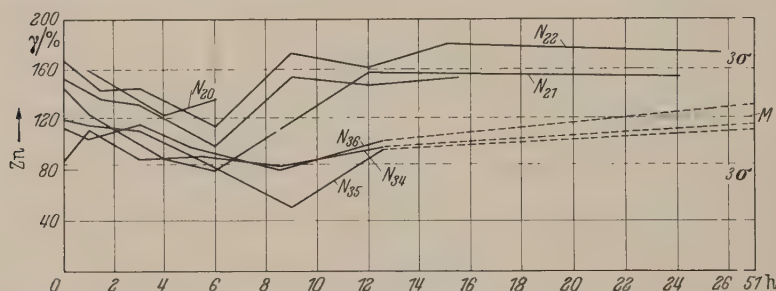


Abb. 2. Serumzink nach i.v. Injektion von 100 mg/kg Alloxan bei Hunden, die an den 2 Vorversuchstagen je 300 mg α -Tokopherol i.m. injiziert erhielten. $3\sigma = 3$ fache mittlere Abweichung, M Durchschnittswert des normalen Serumzinks.

Bei Vorversuchen fanden wir, daß mehrmalige Gaben von 50 bis 60 mg α -Tokopherol bei Hunden nicht ausreichten, die Alloxanhämolyse zu verhindern. Ein- oder mehrmalige Gaben von mehr als 1000 mg erzeugten andererseits ohne zusätzliche Alloxaninjektion bereits eine Hämolyse und erhöhte Serumzinkwerte.

Als optimale Dosis zur Vermeidung der Alloxanhämolyse gaben wir schließlich einer 2. Gruppe von 7 Hunden an den beiden Vorversuchstagen je 300 mg α -Tokopherol in ölgiger Lösung als intramuskuläre Injektion. Das Alloxan wurde dann in der früher angegebenen Weise und Menge verabreicht.

Bei allen so behandelten Tieren wurde ein Abstieg des Serumzink mit Minimalwerten zwischen 4 und 8 Std gefunden. Anschließend wurde ein allerdings nicht so einheitlicher Anstieg auf zum Teil über dem Normalbereich liegende Werte beobachtet. Das zu den Zinkbestimmungen gewonnene Serum unterschied sich in der Farbe kaum von dem unbehandelten Tiere. Eine Hämolyse konnte makroskopisch nicht nachgewiesen werden (s. Abb. 2).

Die Zinkausscheidung mit dem Harn wurde bei 4 Tieren dieser Gruppe kontrolliert. Sie lag in den ersten 12 Std nach der Alloxaninjektion immer signifikant über der Normalausscheidung, war allerdings nicht

so hoch, wie bei den unvorbehandelten Tieren. Die Flüssigkeitsausscheidung war reichlich (s. Tab. 3).

Über in vitro-Untersuchungen bei der Hämolyse durch Alloxan und ähnliche Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet⁵¹.

c) Das Verhalten des histochemisch nachweisbaren Gewebezinks in den LANGERHANSschen Inseln nach Alloxangaben.

Über die histologischen und histochemischen Untersuchungen soll hier nur kurz, und soweit die Ergebnisse für die dieser Arbeit zugrundeliegende Problematik von Interesse sind, berichtet werden. Sie werden an anderer Stelle in ausführlicher Form veröffentlicht.

15 min nach der Alloxaninjektion werden histochemisch kaum Veränderungen gegenüber dem Pankreasbild normaler Tiere beobachtet; das Zink erscheint kaum verringert. — Histologisch sieht man zu diesem Zeitpunkt weder an nach GOMORI³³ noch an mit H.E. gefärbten Pankreaschnitten deutliche Veränderungen.

3 Std nach Alloxan ist das histochemisch nachweisbare Zink wesentlich verringert. — Histologisch

Tabelle 3. Zink im Harn von Hunden nach 100 mg/kg Alloxan.

Mit Tocopherol			Ohne Tocopherol		
25. 4. 1951	25. 4. 1951	11. 7. 1951	11. 7. 1951	29. 5. 1951	29. 5. 1951
Nr. 22	Nr. 24	Nr. 35	Nr. 36	Nr. 28	Nr. 29
♂	♂	♂	♂	♂	♂
22 kg	26 kg	20 kg	20 kg	20 kg	26 kg
post Injekt. h	post Injekt. h	post Injekt. h	post Injekt. h	post Injekt. h	post Injekt. h
6.00	3.00	8.30	12.30	4.30	1.15
12.00	12.00	8.30	12.30	15.00	4.00
300	150	400	300	380	300
300	900	400	300	400	280
—	—	50	50	200	280
10	30	52	67	51	3
23	14	52	67	45	28
—	—	1	2	2	71
—	—	1	2	2	33

werden zu dieser Zeit einzelne Pyknosen gefunden. Die Zellkerne sind von den Capillaren weg, an die entgegengesetzte Zellwand gewandert. In vielen β -Zellen ist das Plasma auffallend homogen.

Das Zink nimmt in der darauffolgenden Zeit kontinuierlich in den zugrundegehenden Inselzellen ab, bis schließlich 24—72 Std nach der Alloxaninjektion bei vielen Tieren fast nichts mehr nachzuweisen ist (Abb. 3 und 4).

Bei dem Vergleich der histochemischen Befunde von Tieren, die mit Dithizon und solchen, die mit Alloxan behandelt wurden, fiel auf, daß

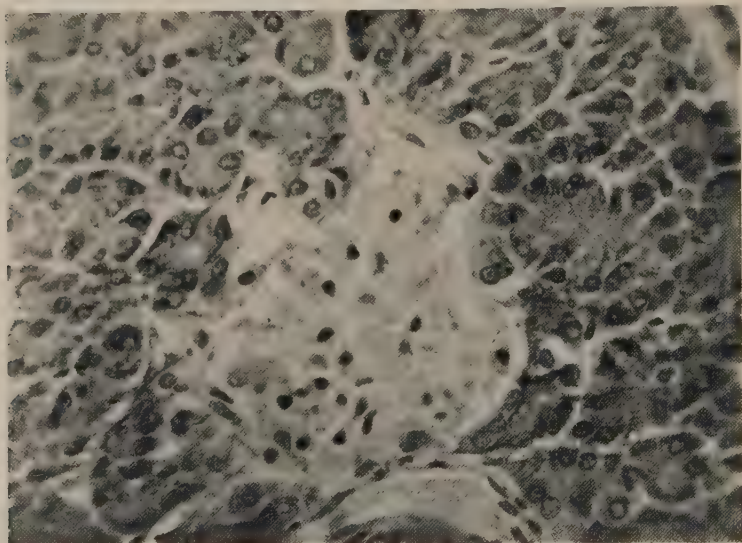


Abb. 3. Pankreasinsel vom Kaninchen, 14 Std nach Injektion von 100 mg pro Kilogramm Alloxan: Typische β -Zelldegenerationen mit zahlreichen Kernpyknosen und Plasmaschwund (Fix: Bouin, H.E.-Färbung).

das Zink aus den β -Zellen nach Dithizon schneller verschwindet als nach Alloxan. Eine Erklärung hierfür fand sich in der leichteren Löslichkeit der Dithizon-Zink-Verbindung. Infolgedessen wurde diese, die durch ihre intensive rote Farbe bereits makroskopisch auf der Organschnittfläche imponiert, bei der Alkoholfixation eluiert. Die Alloxan-Zinkverbindung, wenn eine solche diesen Überlegungen zugrunde gelegt werden darf, ist offensichtlich nicht oder doch sehr viel schlechter alkohollöslich und steht im Gewebe der Anfärbung durch Diphenylthiocarbazid zur Verfügung.

Um zu klären, inwieweit das an Alloxan gebundene Zink für diese Farbreaktion frei ist, wurde folgender Versuch durchgeführt:

1. Es wurden $\frac{1}{10}$ molare Lösungen von Alloxan, Zinkacetat und Dithizon in wasser- und spurenfreiem Pyridin hergestellt.

2. Ein Teil Zinklösung wurde mit 3 Teilen Alloxanlösung zusammengegeben. Es bildete sich innerhalb weniger Sekunden eine kräftige gelbe Farbe aus.

3. Nach Zugabe von etwas Dithizonlösung entsteht sofort die charakteristische rote Farbe des Zinkdithizonat.

Man kann aus dem Resultat schließen, daß Dithizon das Alloxan aus seiner Zinkbindung verdrängt.

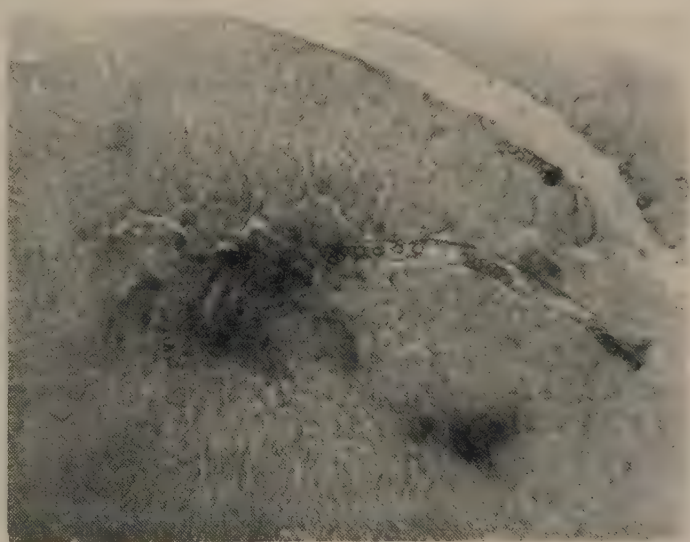


Abb. 4. Pankreasinsele desselben Tieres: Gegenüber dem Normalbefund wesentlich herabgesetzter Zinkgehalt (Fix: absol. Alkohol, Zinkfärbung nach OKAMOTO).

4. Diskussion.

Die nach Alloxangaben beobachteten Serum-Zink-Anstiege ließen sich mit der durch Alloxan hervorgerufenen und bereits früher beschriebenen Hämolyse erklären. Da die Erythrocyten sehr viel Zink enthalten, ist der Serum-Zink-Anstieg nach der Zerstörung eines Teiles der Erythrocyten verständlich. Nach Ausschaltung der Hämolyse durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit α -Tokopherol konnte die Hämolyse vollständig verhindert werden. Das Serumzink zeigte bei den so vorbehandelten Tieren nach der Alloxangabe in den meisten Fällen einen deutlichen Abfall über mehrere Stunden, der von einer vermehrten Zinkausscheidung mit dem Harn begleitet war.

Das Serumzink besteht nach VIKBLADH³⁹ aus einer konstanten, festgebundenen und einer variablen, locker gebundenen Fraktion. Beide Zinkfraktionen sind offensichtlich in der eiweißgebundenen Form nicht harnfähig. Die Erniedrigung des Serumzinkspiegels und die gleichzeitige

Zinkausscheidung nach Alloxangaben dürfte damit zu erklären sein, daß Alloxan einen Teil des Serumzinks in Freiheit setzt und harnfähig macht. Damit wäre der Einfluß von Alloxan oder der entsprechenden im Organismus entstehenden Verbindung auf an körpereigenes Eiweiß gebundenes Zink erstmalig nachgewiesen, nachdem ganz allgemein schon die Möglichkeit der Alloxan-Zinkbindung von DENIGES⁴⁹ beschrieben wurde.

Während des gleichen Zeitraumes wurde außerdem ein langsames Abwandern des histochemisch nachweisbaren Zinks aus den β -Zellen beobachtet. Es scheint zunächst die Frage offen zu sein, ob das Verschwinden des Zink aus den Inseln als Folge der Inselzellzerstörung oder ob das Zugrundegehen der Inseln als Folge der Zinkbindung aufzufassen ist.

Vergleicht man die Verhältnisse mit denen beim Dithizon-diabetes, für dessen Ausbildung uns die primäre Rolle der Zinkbindung als gesichert erscheint, so fällt auf, daß das histochemisch nachweisbare Zink eher aus den β -Zellen verschwunden ist, als nach Alloxangaben. Diese Beobachtung würde zunächst dafür sprechen, daß die Zinkbindung und Zinkabwanderung bei der Entstehung des Dithizon-diabetes eine größere Bedeutung hat. Es fand sich jedoch eine Erklärung für diese Differenz in der Alkohollöslichkeit der Dithizon-Zink-Verbindung, die als solche bereits kurz nach der Dithizoninjektion in den Inseln makroskopisch sichtbar ist, die aber bei der Alkoholfixation eluiert wird, so daß die Inseln anschließend zinkleer erscheinen. Dieses Bild ist also ein Kunstprodukt. Tatsächlich kann aus dieser Beobachtung nur der Schluß gezogen werden, daß zu diesem Zeitpunkt das Inselzink bereits an Dithizon gebunden ist.

Aus verschiedenen älteren Beobachtungen anderer Autoren geht hervor, daß die Alloxanschädigung der Zellen ebenfalls innerhalb weniger Minuten nach der intravenösen Gabe manifestiert ist, während sich die histologisch sichtbaren Veränderungen erst im Laufe von Stunden ausbilden^{40, 41, 42}. Obwohl histochemisch kurz nach der Alloxan-Injektion die Verhältnisse normal erscheinen, muß man annehmen, daß bereits kurz nach der Alloxan-Applikation das Zink der β -Zellen in an alloxangebundener Form vorliegt. Die Anfärbbarkeit des Gewebszink durch Diphenylthiocarbazid würde nicht dagegen sprechen, da Alloxan oder die entsprechende im Organismus entstehende und mit Zink reagierende Verbindung aus dieser Bindung durch Dithizon oder Diphenylthiocarbazid verdrängt werden kann. Die Alloxan-Zink-Verbindung scheint nicht alkohollöslich zu sein wie das Zink-Dithizonat, es findet daher auch keine Elution bei der Fixierung statt.

Die früher geäußerten und anfangs kurz referierten Vorstellungen über den Entstehungsmechanismus des Alloxandiabetes sind unbefriedigend und außerdem mit der diabetogenen Wirksamkeit des Dithizon

und Oxin schwer in Einklang zu bringen. Die beiden letztgenannten Verbindungen haben weder einen intakten Pyrimidinkern, wie er von BRÜCKMANN und WERTHEIMER¹¹ als notwendig für den diabetogenen Effekt verlangt wird, noch haben sie die für die STRECKERSche Reaktion notwendige Konstitution⁴³. — Die von verschiedenen Forschern beobachteten Veränderungen im Stoffwechsel schwefelhaltiger Verbindungen nach Alloxangaben sind für die daraus gefolgerten Schlüsse auf den Entstehungsmechanismus des Diabetes nach unserer Meinung nicht beweisend.

Während die älteren Vorstellungen über den diabetogenen Mechanismus kaum die gleiche Organspezifität von Alloxan, Alloxantin und deren einfachen aliphatischen Homologen sowie von Dithizon und Oxin erklären können, erscheint die Annahme eines Zinkbindungsmechanismus bisher am geeignetsten, die Wirksamkeit der genannten Verbindungen gleichermaßen zu verstehen. — Die isolierte Gewebsschädigung ist nach Alloxan bei entsprechender Dosierung deutlicher als nach Dithizon. Nach der Applikation des letzteren werden außer den Inseln verschiedene andere Organe betroffen, die anscheinend ebenfalls zinkreich sind. Die mit Dithizon und Oxin behandelten Versuchstiere zeigen ein viel schwereres Allgemeinbild als die Alloxantiere. Derartige Unterschiede sind aber verständlich, da die Intensität der Reaktion von Zink mit den untersuchten diabetogenen Substanzen unterschiedlich ist und durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird.

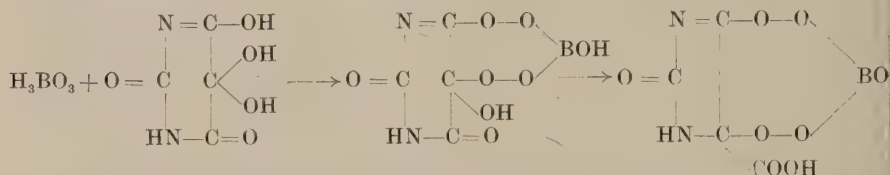
Wir möchten auf Grund unserer Beobachtungen über den Dithizon-diabetes und über den Zinkstoffwechsel beim Alloxandibetes annehmen, daß in bestimmten Zellen angereichertes Zink entscheidend für die Affinität und damit für die Organspezifität sowohl des Dithizon wie auch des Alloxan verantwortlich zu machen ist.

Alloxan ist eine in physiologischem Milieu sehr labile Verbindung. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß wenige Minuten nach der Alloxaninjektion praktisch kein Alloxan mehr im Organismus nachweisbar ist. Für die Vorstellung einer Alloxan-Zinkbindung im Organismus erscheint es wichtig zu wissen, in welcher Form das Alloxan ev. diese Bindung eingeht.

DOERR⁴⁵ vermutet, daß die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels und des Inselorgans bei Vergiftung mit verschiedenen Glykolen, vor allem aber mit Glyoxal und Äthylenglykol auf einen ähnlichen Mechanismus der Gewebswirkung zurückgehen wie bei der Entstehung des Alloxandibetes.

KUHN und QUADBECK⁴⁶, die als erste die Hemmung der diabetogenen Alloxanwirkung durch Borsäure beobachteten, erklären diese mit einer Steigerung des Reaktionsvermögens von Alloxan durch die Borsäure, eine Vermutung, die prinzipiell durch die Untersuchungen von SELIGSON und SELIGSON⁴⁷ bestätigt wurde. Die letzten fanden, daß Alloxan in neutralen Puffern schnell (Halbwertszeit 2 bis 4 min) in Alloxansäure umgewandelt wird, und daß diese Reaktion durch Hydroxylionen katalysiert wird. Dieselben kontrollierten die Beschleunigung dieser Umsetzung durch Borsäure mit Hilfe eines sehr eleganten Verfahrens⁴⁸. Sie nehmen an,

daß Alloxan bei p_H 7.4 ein cis-dehydroxy-Enol bildet und formulieren die Reaktion wie folgt:



In ähnlicher Form läßt sich auch eine Alloxan-Zink-Bindung vorstellen. DENIGES⁴⁹ hat die von ihm zuerst beschriebene Farbreaktion zwischen Alloxan und Alloxantin mit Zink in alkali-alkalischem Medium durchgeführt. Die entstehenden farbigen Verbindungen konnten bisher wegen ihrer Unbeständigkeit nicht isoliert werden. Es ist aber wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß in alkalischem Milieu nicht Alloxan selbst, sondern ähnliche Verbindungen, wie das von SELIGSON und SELIGSON formulierte Enol für die Zinkbindung verantwortlich zu machen ist.

Das für physiologische Verhältnisse außergewöhnlich hoch liegende p_H des Pankreas kann wohl in diesem Zusammenhang zur Erklärung der Organspezifität des Alloxans mit herangezogen werden.

Die Beobachtung über die Nichtwirksamkeit der höheren Homologen des Alloxans und seiner Verwandten¹¹ erscheint unter dem Gesichtswinkel einer zur Zinkbindung notwendigen Veränderung des Alloxan etwa im Sinne einer Keto-Enol-Umlagerung verständlich, da derartige Umlagerungen durch Substitution an benachbarten Atomen behindert werden können. Außerdem wird durch die Substitution sicher auch die Löslichkeit und damit ebenfalls die Reaktionsfähigkeit verändert.

Zusammenfassung.

1. Nach der intravenösen Injektion von Alloxan wurden das Serumzink und das Harnzink bei Hunden quantitativ verfolgt. — Anfänglich beobachtete intensive Anstiege des Serumzink ließen sich auf die durch Alloxan verursachte intravasale Hämolyse zurückführen. — Nach Ausschluß der Hämolyse durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit α -Tokopherol wurde ein Abfall des Serumzink und eine vermehrte Ausscheidung von Zink mit dem Harn gefunden. — Von anderen Metallen war nur das Eisen nach Alloxangaben im Harn vermehrt.

2. Gleichzeitig wanderte das histochemisch nachweisbare Gewebезink aus den β -Zellen ab. Das Verschwinden des Gewebезinks verlief mit den histologisch sichtbaren Zellveränderungen etwa parallel.

3. Nach der Diskussion von alloxanverwandten Verbindungen, die für eine Reaktion mit Zink in Frage kommen, wird als sehr wahrscheinlich angenommen, daß Alloxan im Organismus und wegen des dort vorhandenen hohen p_H -Wertes besonders im Pankreas mit Zink reagiert.

soweit es nicht vorher durch Bestandteile des Blutes unwirksam gemacht worden ist.

4. Die Vorstellung der Zinkbindung als primäre Ursache der spezifischen Gewebsschädigung der β -Zellen würde die gleiche Wirksamkeit sowohl von Alloxan und Alloxanhomologen wie auch von Oxin und Dithizon besser erklären, als andere Theorien über den histotropen Mechanismus bei der Entstehung des experimentellen Diabetes.

Für ihre großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen sind wir der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und der wissenschaftlichen Abteilung der Hormonchemie, München, zu besonderem Dank verpflichtet. Der Firma Hoffmann La Roche danken wir für die freundliche Überlassung von α -Tokopherol und Alloxan.

Literatur.

- ¹ KADOTA, I.: J. Labor. a. Clin. Med. **35**, 568 (1950). — ² WOLFF, H., u. H. MASKE: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **57**, 205 (1951). — ³ WOLFF, H., H. MASKE, B. STAMPEL u. F. BAUMGARTEN: Klin. Wschr. **39/40**, 670 (1951). — ⁴ MASKE, H., H. WOLFF, B. STAMPEL u. F. BAUMGARTEN: Klin. Wschr. **39/40**, 671 (1951). — ⁵ STAMPEL, B., H. WOLFF, H. MASKE u. F. BAUMGARTEN: Klin. Wschr. **39/40**, 671 (1951). — ⁶ BAUMGARTEN, F., H. WOLFF, H. MASKE u. B. STAMPEL: Klin. Wschr. **3/4**, 90 (1952). — ⁷ LUKENS, F. D. W.: Physiologic. Rev. **28**, 304—330 (1948). — ⁸ LIEBIG, F. v.: Liebigs Ann. **121**, 80 (1862). — ⁹ LANG, G.: Wien. med. Wschr. **16**, 1512 (1866). — ¹⁰ SELIGSON, D., H. SELIGSON, B. SHAPIRO, R. G. PALEY, T. RIABOFF u. F. D. W. LUKENS: Fed. Proc. v. **10**, 124 (1951). — ¹¹ BRÜCKMANN, G., u. E. WERTHEIMER: J. of Biol. Chem. **168**, 241 (1947). — ¹² PATTERSON, J. W.: Science **111**, 724 (1950). — ¹³ STOLL, W.: Z. Naturforschg **1**, 592 (1946). — ¹⁴ GAEDE, K.: Z. angew. Chem. **60**, 52 (1948). — ¹⁵ DOERR, W., F. BOPP, R. KUHN u. G. QUADBECK: Naturwiss. **35**, 125 (1948). — ¹⁶ HIDY, P. H.: J. of Biol. Chem. **163**, 307 (1946). — ¹⁷ DUNN, J. S., H. L. SHEEHAN u. N. G. B. McLEITCHIE: Lancet **1**, 484 (1943). — ¹⁸ LAZAROW, A.: Anat. Rec. **91**, 24 (1945). — ¹⁹ LAZAROW, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **61**, 441 (1946). — ²⁰ LAZAROW, A.: Anat. Rec. **97**, 353 (1947). — ²¹ LAZAROW, A.: Science **108**, 308 (1948). — ²² LAZAROW, A.: Physiologic. Rev. **29**, 48 (1949). — ²³ GRIFFITHS, M.: J. of Biol. Chem. **172**, 853 (1948). — ²⁴ GRIFFITHS, M.: J. of Biol. Chem. **184**, 289 (1950). — ²⁵ QUADBECK, G.: Z. physiol. Chem. **1950**, 285. — ²⁶ SCOTT, D. A., u. A. M. FISHER: J. Clin. Invest. (Amer.) **17**, 725 (1938). — ²⁷ EISENBRAND, J., M. SIENZ u. F. WEGEL: Med. u. Chemie **4**, 259 (1942). — ²⁸ OKAMOTO, K.: Trans. jap. path. Soc. **32**, 99 (1942). — ²⁹ OKAMOTO, K.: Trans. jap. path. Soc. **33**, 247 (1943). — ³⁰ DENIGES, M. G.: Z. anal. Chem. **42**, 180 (1903). — ³¹ WOLFF, H., u. G. BUSSE: Biochem. Z. **322**, 154 (1951). — ³² MANNKOPF, R., u. CL. PETERS: Z. Physik **70**, 444 (1931). — ³³ GOMORI, G.: Amer. J. Path. **15**, 497 (1939). — ³⁴ GYÖRGI, P., u. C. S. ROSE: Science **108**, 716 (1948). — ³⁵ ROSE, C. S., u. P. GYÖRGI: Feder. Proc. **1949**, 8. — ³⁶ ROSE, C. S., u. P. GYÖRGI: J. Nutrit. **39**, 529 (1949). — ³⁷ GYÖRGI, P., u. C. S. ROSE: New. J. Acad. Sc. **52**, 231 (1949). — ³⁸ ROSE, C. S., u. P. GYÖRGI: Blood: J. of Hematology V, **11**, 1062 (1950). — ³⁹ VIKBLADH, I.: Supplement 2, Scandinavian J. clin. and lab. invest. **1951**. — ⁴⁰ BAILEY, O. T., C. C. BAILEY u. W. H. HAGAN: Amer. J. Med. Sci. **208**, 450 (1944). — ⁴¹ HUGHES, H., L. L. WARE u. F. G. YOUNG: Lancet **1**, 148 (1944). — ⁴² GOMORI, G., u. M. G. GOLDNER: Proc. Soc. Exper. Biol. a.

Med. 58, 232 (1945). — ⁴³ SCHÖNBERG, A., R. MOUBASHER u. A. MOSTAFA: Chem. Soc. London 1947, 181. — ⁴⁵ DOERR, W.: Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., 7. Abhandlung 1949, S. 343. — ⁴⁶ KUHN, R., u. G. QUADBECK: Naturwiss. 10, 318 (1948). — ⁴⁷ SELIGSON, D., u. H. SELIGSON: J. of Biol. Chem. 190, 647 (1951). — ⁴⁸ SELIGSON, D., u. H. SELIGSON: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 77, 547 (1951). — ⁴⁹ DENIGES, M. G.: C. r. Soc. Biol. Paris 180, 519 (1925). — ⁵⁰ WOLFF, H., H. MASKE, B. STAMPFL u. F. BAUMGARTEN: In dieser Zeitschrift (im Druck). — ⁵¹ MASKE, H., u. H. WOLFF: Acta haematol. (im Druck).

Dr. H. MASKE, Med. Klinik d. Universität, München, Ziemssenstraße 1.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. med. L. HEILMEYER).

Einwirkung von k-Strophanthin auf den Sauerstoffverbrauch der Tubulusepithelien der Rattenniere.

Von
JOACHIM FREY.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. April 1952.)

Es darf angenommen werden, daß Digitalis- und Digitaloidstoffe auch eine extrakardiale Wirkung ausüben (VEIL u. HEILMEYER¹, LENDLE u. Mitarb.^{2, 3, 4} u. a.), zumal auch die Verteilung dieser Substanzen im Körper nur zu einem Teil das Herz selbst betrifft (WEESE⁵, ROTHLIN⁶). Aus Versuchen über die Nierendurchblutung unter dem Einfluß von Glykosiden kann man auch eine renale Wirkung erkennen, die in einer deutlichen Gefäßbeeinflussung in diesem Organpaar besteht (Literaturzusammenstellung s. bei E. u. J. FREY⁷), wobei — trotz unterschiedlicher Einzelergebnisse — kleinere Dosen eine Durchblutungsvermehrung mit Zunahme der Harnmenge (= Diurese), größere einen vasculären Spasmus herbeiführen. Es bleibt bei diesen Experimenten offen, ob die Diurese Folge eines direkten Angriffs von Digitalisstoffen an den Gefäßen ist, jedoch läßt eine ähnliche Wirkung auch an der isolierten Niere den Schluß des unmittelbaren Einflusses zu.

Vor kurzem hat TRÜPEL³ neben anderen Ergebnissen nachgewiesen*, daß k-Strophanthin in Dosen um 0,05 mg/kg Ratte eine Diureseförderung und eine Umwandlung einer Wasser- in eine Filtrationsdiurese bewirkt, beurteilt vor allem nach dem Gefäßbild der Nieren im Sinne der von E. u. J. FREY entwickelten Kriterien⁷, wobei er gleichfalls eine Bestätigung der einzelnen Befunde einer „intrarenalen Vasomotorik“ (FREY) in Abhängigkeit von verschiedenen Harnabsonderungsarten abgab (Ratte).

Nach den von mir entwickelten Vorstellungen über das Zustandekommen von Filtrationsdiuresen (J. FREY⁷, S. 113/119) als eine der Arten der Harnvermehrung, nämlich *Beeinträchtigung der tubulären Leistungsfähigkeit als intrarenaler Reiz für die Auslösung von Filtrationsdiuresen*, wurde in den folgenden Versuchen den Fragen nachgegangen: Erfolgt die Harnvermehrung nach Strophanthin nach dem Typ einer

* Herrn Prof. LENDLE bin ich für die Einsichtnahme in sein Manuskript zu großem Dank verpflichtet.

Filtrationsdiurese, ist Strophanthin in der Lage, unmittelbar auf den Stoffwechsel der Tubuluszellen einzuwirken und lassen sich aus Stoffwechseländerungen Folgerungen für das Zustandekommen der nachgewiesenen Harnvermehrung unter Strophanthin ziehen?

Methodik.

Mittels des BARCROFT-WARBURGschen Verfahrens (bei 38° C und einer Schüttelfrequenz von 90 min) wurde der O₂-Verbrauch gemessen. Die Schnitte der Rinde von Rattennieren wurden auf ihren Sauerstoffverbrauch hin in O₂-durchperlter Warmblüter-RINGER-Lösung von 2 ml untersucht, der Strophanthindosen (Kombetin Boehringer) von 100—0,00001 γ pro Gefäß zugesetzt waren ($1,0 \cdot 10^{-1}$ bis 10^{-9} mg). Eine weitere Versuchsserie mit Gewebsbrei sowie eine solche mit Gewebshomogenaten der Nierenrinde bzw. der gesamten Niere diente der Feststellung von Atmungsänderungen durch 0,001 γ und 10 γ k-Strophanthin pro 2 ml. Schließlich injizierten wir das Strophanthin in Dosen von 0,5—0,0005 mg/kg Ratte i.v., entnahmen die Nieren 20 min p.i. und untersuchten die Atmung ihrer Rinden in BARCROFT-Manometern.

Insgesamt führten wir 368 Einzelexperimente durch, die zu Durchschnittswerten pro Versuch zusammengezogen wurden und als Wert (z. B. auch als Punkt auf der Abb. 1) dienten; dieser CO₂-Durchschnittswert in einer Strophanthindosengruppe wurde zu dem jeweils im gleichen Versuch untersuchten QO₂-Durchschnittswert der unbeeinflussten Nierenrinde als prozentuale Abweichung in Beziehung gesetzt.

Zur Prüfung der Funktionszustände der Nieren wurden Mäusenieren herangezogen und aus ihrem Gefäßbild (Benzidinfärbungen) die jeweilige Harnabsonderungsart nach den früheren Feststellungen⁷ entnommen. Die Beurteilung der Harnabsonderungsvorgänge unter k-Strophanthin erfolgte an 54 Mäusen, die in Gruppen von je 6 Mäusen 9mal ohne und 9mal mit Strophanthin untersucht wurden (0,05 mg Kombetin Boehringer i.v. pro Kilogramm Maus). Aus den jeweiligen Gruppenwerten wurde der Mittelwert errechnet. Die Bestimmung des Gefrierpunkts geschah nach der üblichen Methode mittels des BECKMANNschen Apparats, die des Chlors nach J. VOLHARD⁸, die des Harnstoffs nach dem Prinzip von BOHM und GRÜNER⁹. Außerdem wurde eine Serie von Schnitten aus der Nierenrinde (Ratten) histologisch untersucht, nachdem sie 1 Std in BARCROFT-Manometern unter Zusatz von Strophanthin verschiedener Dosierung (s. o.) verweilten.

Ergebnisse.

I. Der QO₂ des normalen Rindengewebes von Rattennieren (vornehmlich der Epithelien der Tubuli contorti I und II) lag im Durchschnitt bei 15 ± 4 (ähnlich den Werten von KREBS¹¹), wobei mit Sauerstoff gesättigte RINGER-Lösung als Suspensionsflüssigkeit benutzt wurde. Der O₂-Verbrauch ist also fast doppelt so hoch, wenn man eine einigermaßen normal zusammengesetzte Minerallösung verwendet an Stelle der unphysiologischen „physiologischen“ Kochsalzlösung (QO₂ dabei nach eigenen Versuche nur 8 ± 4). Dieser höher als früher ermittelte QO₂-Wert ist natürlich kein Zeichen einer Zellschädigung¹².

Faßt man alle Versuche zusammen, die mit verschiedenen Dosen von k-Strophanthin ausgeführt wurden, so ergibt sich als jeweilige

Abweichung von der normalen Atmung der Nierenrinde ein unterschiedliches Verhalten: Größere Strophanthindosen (0,1—100 γ pro 2 ml Gefäßflüssigkeit) bewirken eine Herabsetzung, kleinere Dosen (0,0001 bis 0,01 γ /2,0 ml) jedoch eine Förderung des Sauerstoffverbrauchs. Dabei ist zu beachten, daß in den Mittelwerten ein zügiger Kurvenverlauf von einem Punkt zum anderen vorliegt (Abb. 1), auch wenn die Einzeldurchschnittswerte deutlich streuen können. Von einer bestimmten Dosis ab (0,00001 γ pro 2,0 ml) ist wegen zu geringer Konzentration an Strophanthin natürlich keine Wirkung auf die Atmung mehr zu beobachten.

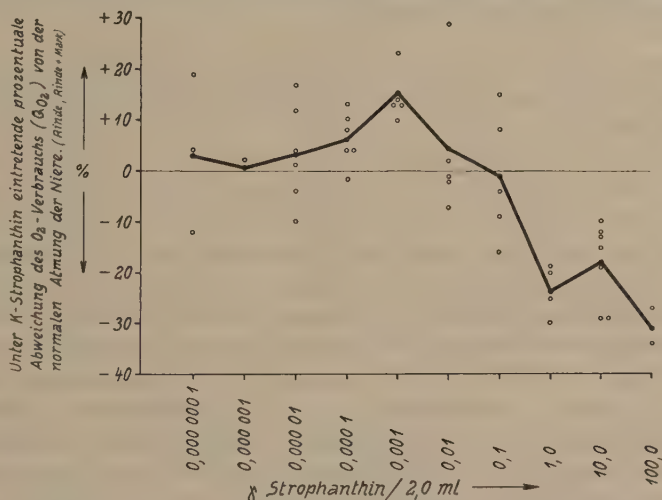


Abb. 1. Prozentuale Veränderungen der mittleren Sauerstoffatmung pro Zeiteinheit (QO_2) von Nierenrindenschnitten (Ratte) unter verschiedenen Dosen von k-Strophanthin, verglichen mit unbeeinflusstem Rindengewebe (RINGER suspendiert): kleinere Strophanthinkonzentrationen steigern die O_2 -Atmung, größere erniedrigen sie.

Gegenüber einer Strophanthinkonzentration von 0,0000001 γ /2 ml ist die Erhöhung der O_2 -Atmung bei 0,001 γ /2 ml auf durchschnittlich +15% mit einer signifikanten Differenz von 4,6, die Erniedrigung des O_2 -Verbrauchs bei 1,0 γ /2 ml auf durchschnittlich -24% mit einer signifikanten Differenz von 7,7, bei 10,0 γ /2 ml auf -18% mit einer solchen von 5,6 zu errechnen; die mittleren Veränderungen der O_2 -Atmung von Schnitten der Nierenrinde unter verschiedenen Dosen von k-Strophanthin sind also statistisch gesichert.

Es darf hieraus gefolgert werden, daß bei größeren Konzentrationen von Strophanthin eine Hemmung der O_2 benötigenden Zelltätigkeit der Epithelien der Nierenrinde vorliegt, bei kleineren dagegen eine Förderung derselben im Tubulusepithel. Ein verschiedenartiger Einfluß des k-Strophanthin auf die Tubuluszellen als *extrakardiale Wirkung* ist somit erwiesen; es hängt von der Dosis ab, ob eine Hemmung oder Förderung zustande kommt. Daß bei der gewählten Prüfmethode weder eine Beeinflussung der Nierengefäße noch eine indirekte Wirkung über das Herz

verantwortlich ist, versteht sich; auf die Frage, ob es sich dabei um unspezifische Nebenwirkungen toxischer Dosen handelt oder nicht, wird später (Teil V) eingegangen.

Auch mit Gewebsbrei aus Nierenrinde (Ratte) läßt sich die gleiche Feststellung machen, nämlich eine Atmungsförderung mit kleineren und eine Hemmung mit größeren Dosen; verschiedene Mengen von Nierengewebe wurden jeweils für die Versuche mit einer bestimmten Glykosiddosis verarbeitet, der mittlere O_2 -Verbrauch über eine Zeit von 2 Std berechnet und in prozentuale Beziehung zur Atmung von Rindenbrei ohne Strophanthin gesetzt.

Tabelle 1.

Gewebsbrei von Nierenrinde, mg Frischgewicht	Im Vergleich zur Norm ändert sich der mittlere O_2 -Verbrauch in mm^3 unter k-Strophanthindosis pro 2 ml von	
	0,001 γ	10 γ
80	+ 9%	— 16%
50	+ 20%	— 5%

Die Wirkung des k-Strophanthin ist demnach nicht an einen voll erhaltenen cytologischen Strukturverband gebunden, sondern läßt sich — entsprechend den Befunden an Gewebsschnitten in Abb. 1 — in ähnlicher Weise und Richtung bei Zerstörung eines zusammenhängenden Zellverbandes (Zerreiben von Nierengewebe im Porzellanmörser) wiederfinden: Bei 0,001 γ Strophanthin atmet der Rindenzellbrei stärker, bei 10 $\gamma/2$ ml geringer als Nierenrindenbrei ohne Strophanthinzusatz.

Ganz anders verhält sich Nierengewebe (Rinde und Mark), dessen Zellstruktur durch Homogenisation völlig zerstört wurde. Homogenate von Rattennieren, suspendiert in RINGER-Lösung, atmeten ebenfalls wie Gewebsschnitte, jedoch wurde die O_2 -Zehrung nach Verlauf von 1 Std immer geringer und hörte meist vor der 3. Std auf. Solche Nierenhomogenate wiesen unter k-Strophanthin folgendes Verhalten auf, wofür der Beleg (als Mittelwert aus je 6—8 Einzelversuchen) der Tab. 2 gegeben wird.

Tabelle 2.

bei einer Strophanthindosis von	mm^3 verbrauchter Sauerstoff im Nierenhomogenat nach Einwirkungszeit von	
	1 Std	2 Std
0,001 $\gamma/2$ ml	32	38
10,0 $\gamma/2$ ml	32	38
Ohne Strophanthin	33	38

Mit der Zerstörung der Zellen ist also auch der Einfluß des Strophanthin vernichtet, während das Homogenat noch weiter zu atmen vermag. Ein gleiches Verhalten fanden REITER und BARRON¹³ am Herzmuskel.

II. Verfolgt man die histologischen Änderungen, die im Verlauf des Verweilens der Rindenschnitte in den BARCROFT-Gefäßen während eines WARBURGschen Versuchs eintreten, so ergeben sich nach einer Verweildauer von 1 Std erhebliche Veränderungen in der normalen Struktur, wobei das Nierenrindengewebe ohne und mit Zusatz von Strophanthin (10 und 0,001 γ pro 2 ml RINGER-Flüssigkeit im Gefäß) untersucht wurde (Hämatoxin-Eosin-Färbung).

Man sieht in allen Schnitten, also ohne und mit Zusatz von Strophanthin verschiedener Dosis, eine mäßige Quellung eines Teiles der Glomerulusschlingen und in geringerem Ausmaß auch einiger Tubuluszellen. Vor allem aber ist das Epithel der Kanälchen in der Weise betroffen, daß die Zellen abgeflacht und damit ihre Lumina erweitert erscheinen. Einzelne Tubulusabschnitte sind nahezu vollkommen zerstört und aufgelöst, ihre Kerne liegen dann fast ohne umgebendes Protoplasma unregelmäßig verteilt. Die Tubuluslichtungen sind häufig mit koagulierten Eiweißmassen erfüllt. Eine Beobachtung erscheint besonders auffällig: Am Rand des Gewebsschnittes ist ringsum eine jeweils etwa 0,1 mm breite Zone zu finden, in der alle beschriebenen Veränderungen nur gering feststellbar sind, während innerhalb dieses wenig alterierten Randes die Zellen mehr oder minder stark denaturiert sind; diese Randzone zeichnet sich auch durch stärkere Färbbarkeit aus, im Inneren dagegen ist das Protoplasma der Tubuluszellen nur schwach tingiert.

Aus diesen Beobachtungen ist zu folgern, daß nur in einer schmalen Randzone ein — jedenfalls nach morphologischen Kriterien — einigermaßen normaler Stoffwechsel erhalten bleibt. Ein solches Verhalten überrascht nicht, da bekanntlich der O_2 -Verbrauch des Nierengewebes sehr hoch ist (z. B. 0,03—0,1 ml O_2 /g Niere/min bei normaler Nierendurchblutung), wobei zu berücksichtigen ist, daß die Nierenrinde, die das Substrat der vorliegenden Untersuchungen bildete, etwa doppelt so viel atmet als das Mark. Trotz O_2 -Sättigung der suspendierten RINGER-Lösung reicht offenbar der dargebotene Sauerstoff nicht aus, um den Nierenrindenschnitt mittels Diffusion ausreichend zu versorgen bzw. ist die O_2 -Diffusion infolge Fehlens der Vermittlung des durchströmenden Blutes zu gering, als daß der Schnitt in seiner ganzen Ausdehnung oder Dicke von 0,3¹⁴ bis 0,8¹⁵ mm erhalten bleiben könnte; lediglich eine schmale Randzone erscheint histologisch einigermaßen unversehrt.

Trotzdem ist auffallenderweise die Atmung der Schnitte über 2 Std eine meist gleichbleibende, ihre kurvenmäßige Darstellung ergibt eine Gerade (allerdings ist in einigen wenigen Versuchen zu erkennen, daß anfangs eine etwas stärkere, später eine geringere Atmung bestand). Aus diesen Beobachtungen kann man entnehmen, daß der O_2 -Verbrauch von Nierenrindengewebe lediglich im Rand der Schnitte, nicht in ihrem

Inneren vor sich geht; daß cytologische Zerstörungen im Schnittinneren keine Einwirkungen auf die Zellatmung ausüben würden, erscheint nicht glaubhaft.

Aus dem histologischen Bild der Randzone der Rindenschnitte von Rattennieren war nicht zu entnehmen, ob das Strophanthin infolge verschiedener Dosierung eine Förderung oder Senkung des O_2 -Verbrauchs bedingt hatte, wie vorher festgestellt.

III. Zur Beurteilung der Atmungsänderungen von Rindengewebe der Nieren in vivo gingen wir schließlich der Frage nach, inwieweit *intravenös verabfolgtes Strophanthin* den O_2 -Verbrauch beeinflussen kann. Es wurden Dosen von 0,5 in Zehnerpotenzabständen bis 0,0005 mg k-Strophanthin pro Kilogramm Ratte gegeben, wobei gleichzeitig geprüft wurde, ob sich ein Vergleich der Strophanthindosen in vitro mit denjenigen in vivo ermöglichen läßt.

Diese Versuche schlugen fehl und lieferten keine verwertbaren Resultate. Unabhängig von der Dosis waren die Abweichungen des O_2 -Verbrauchs unter Strophanthin von demjenigen ohne das Glykosid in den Einzelexperimenten sehr voneinander verschieden und ergaben sowohl Förderungen als auch Hemmungen von zum Teil starken Ausmaßen. Berechnet man den Durchschnittswert des QO_2 aus diesen 5 Versuchen, wobei jedesmal die Atmung der Nierenrinde ohne und mit einer der genannten 4 verschiedenen Strophanthindosen intravenös geprüft wurde, so ergibt sich, daß eine deutliche Änderung nicht vorliegt und daß sich die Schwankungen des QO_2 unter Strophanthin intravenös zwischen -4 und $+6\%$ bewegen.

Es läßt sich jedoch erkennen, daß der Blutgehalt der Nierenrindenschnitte durch die verschiedenen Strophanthindosen sehr erheblich geändert wurde: Bei Dosen von 0,5 und 0,05 mg/kg waren die Schnitte, die ohne das Glykosid rot aussahen, meist sehr blaß oder nur etwas hellrot, während Dosen von 0,005 und 0,0005 mg/kg tief bis mäßig dunkelrot gefärbte Schnitte lieferten. Diese Beobachtung weist auf eine geänderte Durchblutungsgröße der Niere unter Strophanthin hin, auf die im folgenden Abschnitt (IV) näher eingegangen wird. Da das Blut selbst eine deutliche O_2 -Zehrung aufweist (Plasma und auch Zellen), wird demnach die Atmung von Schnitten auch durch ihren Blutgehalt mitbestimmt; es ist dabei zu bedenken, daß die Nierendurchblutung eine äußerst starke ist (JANSSENS und REIN¹⁶, SARRE¹⁷ u. a.): 2,5–3,0 ml/g Niere/min. In den vorausgegangenen Versuchen entfällt diese Bedingung, da das Strophanthin dem vorher in seiner Durchblutung nicht beeinflussten Rindengewebe in vitro zugesetzt wurde, also eine möglichst gleichmäßige Ausgangslage der Tiere (keine alimentäre oder medikamentöse Belastung) vorlag. Eine Perfusion der Nieren mit RINGER-Lösung vor Anstellen eines Atmungsversuchs zum Blutfreimachen des

Gewebes entfällt, da einerseits dadurch der Strophanthingehalt, andererseits die Funktionstüchtigkeit des Gewebes verändert und beeinträchtigt wird.

IV. Die Frage nach der Art der Gefäßbeeinflussung, die für den Typ der Harnabsonderung ausschlaggebend ist⁷, kann dahingehend beant-

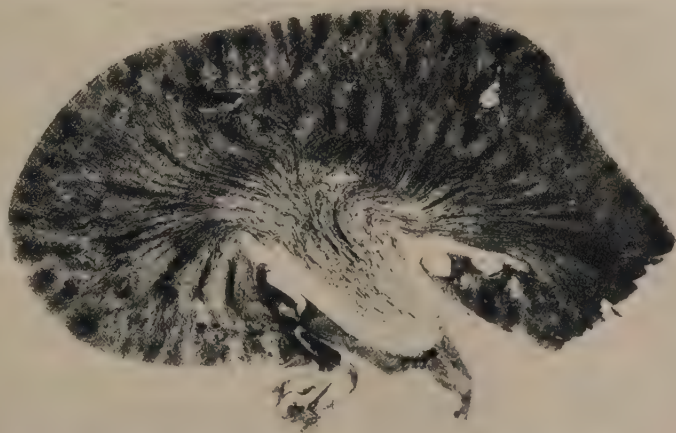


Abb. 2a.

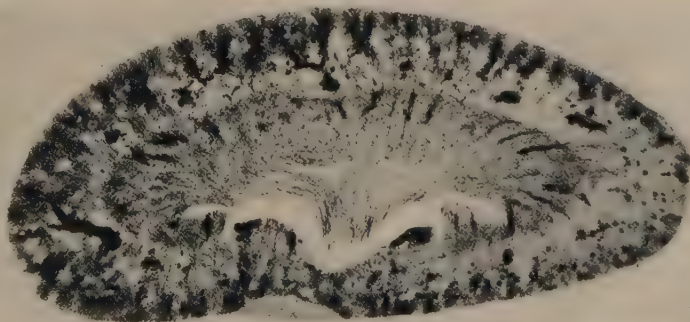


Abb. 2b.

Abb. 2. Teil a (oben): Maus ♂, Nr. I, 15 g schwer, 0,075 mg k-Strophanthin i. v. pro Kilogramm. Benzidinfärbung. Gefäßbild einer Filtrationsdiurese. — Teil b (unten): Maus ♂, Nr. IV, 15,5 g schwer, 7,8 mg k-Strophanthin i. v. pro Kilogramm Benzidinfärbung. Die größere Glykosiddosis führt zu Gefäßkonstriktion.

wortet werden, daß Dosen von 0,01—0,001 mg k-Strophanthin intravenös pro Kilogramm Maus das Gefäßbild einer Filtrationsdiurese liefern (Abb. 2a), während größere Dosen von 1,0—0,1 mg k-Strophanthin intravenös pro Kilogramm Maus durchschnittlich eine allgemeine Gefäßkonstriktion verursachen (Abb. 2b).

Es läßt sich demnach als Strophanthinwirkung auf die Nieren (entsprechend den Befunden der Durchblutungssteigerung in der Literatur) das charakteristische Gefäßbild einer Filtrationsdiurese⁷ auch für die Maus erhalten, wie es für die Rattenniere von TRÜPEL⁴ nachgewiesen wurde. Erst höhere Strophanthindosen bedingen einen Gefäßspasmus: sie liegen oberhalb von 0,5 mg/kg, also bei Mengen, die unabhängig von der Empfindlichkeit der einzelnen Tiergruppen gegenüber Glykosiden beim Menschen nicht anwendbar sind.

Die Untersuchung der Zusammensetzung des Harns zeigt gleichfalls, daß es sich bei der diuretischen Strophanthinwirkung um die Auslösung einer „Filtrationsdiurese“ (J. FREY) handelt. Zum Beleg sind folgende Versuchsergebnisse von Mäusen angeführt, die — zu Mittelwerten zusammengezogen — aus 54 Einzelversuchen ohne und aus der gleichen Anzahl mit Strophanthin (0,05 mg intravenös pro Kilogramm Maus) stammen (Tab. 3).

Tabelle 3. *Veränderungen von Harnzusammensetzung unter k-Strophanthin (0,05 mg i.v./kg Maus) als Summenwert von 54 Mäusen (22–24 g schwer) über eine Zeit von 4 Std.*

Harn	Versuchstiere ohne Kombetin	Versuchstiere mit Kombetin	Prozentuale Veränderungen*
Menge.	13,5 ml	23,4 ml	+ 68%
Kochsalz	1,03 g%	0,73 g%	
	139 mg	170 mg	+ 20%
Harnstoff.. . . .	3,41 g%	2,03 g%	
	452 mg	475 mg	+ 4%
Gefrierpunkt.	— 2,30°	— 1,71°	— 26%

* Da das durchschnittliche Tiergewicht während der Versuchsdauer von 3 Wochen von 22 auf 24 g zunahm, wurden die prozentualen Veränderungen auf einen Mittelwert reduziert.

Während unter Strophanthin die Harnmenge erheblich zunimmt (+ 68%), bleibt die absolute Harnstoffmenge (mg/4 Std) unverändert; dagegen erhöht sich die NaCl-Ausscheidung deutlich (+ 20%). Bei Vorliegen einer „Wasserdurese“⁷ müßte die Ausscheidung von Kochsalz pro Zeiteinheit ebenso gleichbleiben wie diejenige von Harnstoff; da dies nicht der Fall ist (+ 20% NaCl pro 4 Std), ist aus der Harnanalyse das Kriterium der Filtrationsdiurese zu entnehmen. Außerdem müßte sich beim Typ einer Wasserdurese die Gefrierpunktsdepression des Harns entsprechend der Harnmengenzunahme verändern und dann 1,33° betragen; sie liegt aber bei — 1,71°, was nicht auf tubuläre Beimengung von reinem Wasser zum Glomerulusfiltrat (provisorischer Harn) sondern auf Vergrößerung der Menge des Filtrats (Wasser + gelöste Stoffe) zurückzuführen ist. In Ergänzung der Untersuchungen über die

renalen Gefäßweitenumstellungen legen die Analysen des Harns dar, daß die Strophanthindiurese nach dem Typ der Filtrationsdiurese erfolgt, indem die Harnverdünnung (gemessen an der Gesamtkonzentration) nicht umgekehrt proportional der Diurese verläuft (wie bei der Wasserdiurese), sondern indem bei gleichbleibender Ausscheidung von harnpflichtigen Stoffen (hier am Harnstoff untersucht) die NaCl-Elimination mit zunehmender Harnmenge zunimmt.

Die *Einwirkung des k-Strophanthin auf die Nieren* im Bereich therapeutischer Dosierung besteht demnach *in einer Harnvermehrung nach dem Typ der Filtrationsdiurese*, was auch mit den Beobachtungen der Zunahme des Blutgehalts der Nierenrinde (Abschn. III) übereinstimmt. Daß dieser Einfluß ein renaler ist und nicht über eine Änderung der Arbeitsweise des Herzens vor sich geht, wurde dargelegt (Abschn. I).

Besprechung.

Gefäßweitendarstellungen an Mäusenieren wie Untersuchungen des Harns von Mäusen hatten ergeben, daß *k-Strophanthin* innerhalb von Dosen, die auf das Gewicht des Menschen umgerechnet als therapeutisch bis subtoxisch zu gelten haben, eine *Harnvermehrung nach dem Typ der Filtrationsdiurese*⁷ hervorruft. Das heißt mit anderen Worten, daß unter der Glykosideinwirkung die Nieren einen Harn absondern, der in der Menge gesteigert ist und sich in der Konzentration der gelösten Stoffe im ganzen und einzelnen der Blutzusammensetzung nähert, also den Ultrafiltrationsvorgang innerhalb der Harnbereitungsvorgänge deutlicher werden läßt. Diese Diureseart ist die einzige, die sich durch medikamentöse Beeinflussung erreichen läßt und die sich in ihrem Mechanismus grundsätzlich von der Diurese nach Wassertrinken oder verminderter Absonderung des antidiuretischen Hormons („Wasserdiurese“; Diabetes insipidus oder hypophysär-diencephale Polyurie nach J. FREY) unterscheidet⁷.

Diese Art von Diuresen nenne ich „Filtrationsdiuresen“, nicht osmotische Diuresen, wie sie manchmal genannt werden. Es erscheint sinnvoller, eine solche Namensgebung zu verwenden, da damit über die Art ihrer Entstehung Aussagen gemacht werden. Die Strophanthindiurese ist ebenso wie diejenige der Quecksilberdiuretica, Purinkörper u. a. m. in die gleiche Gruppe einzuordnen wie die Diuresen, die durch Salze (z. B. Natriumchlorid, Glaubersalz), Aminosäuren, Harnstoff, Glucose und viele anderen Stoffe ausgelöst werden; im letzten Fall könnte man noch von osmotischen Bedingungen sprechen, jedoch nicht bei den genannten anderen Substanzen, die gleichfalls zur gleichen Diureseart führen, z. B. hier Strophanthin.

Daß *k-Strophanthin* *direkt an der Niere angreift* (und damit eine Filtrationsdiurese auslöst), läßt sich ebenso aus den Befunden an der

isolierten Niere wie aus solchen am Tier (LENDLE u. Mitarb.^{2, 3, 4}) und am Menschen (VEIL u. HEILMEYER¹) entnehmen. Die vorliegenden Untersuchungen bringen hierfür insofern einen weiteren Beweis, als auch in vitro (BARCROFT-WARBURG-Verfahren) der Einfluß des Strophanthin an Veränderungen des Sauerstoffverbrauchs des Nierengewebes kenntlich wird. *Voraussetzung der Einwirkung des Glykosids ist aber die Intaktheit der Tubuluszellen*, nicht in einem regulären Zellverband, sondern der Zelle selbst, indem mit Zerstörung derselben kein Strophanthineinfluß mehr feststellbar ist, obwohl Fermentsysteme unter O₂-Verbrauch noch tätig sind. Gemessen an der O₂-Zehrung wäre demnach die Zellfunktion nicht so sehr an die Voraussetzung eines Zellaufbaus, als vielmehr an die Anwesenheit des Substrats gebunden; allerdings mit der Einschränkung, daß ohne normale Zellzusammensetzung die unter O₂-Verbrauch eingehenden Stoffumsetzungen in vitro schneller absterben.

Es wurde gezeigt, daß die *Wirkung des k-Strophanthin auf die Tubuluszellen an den normalen Zellaufbau gebunden ist und mit Zerstörung der Zellmembran erlischt*. Das Plasmalemma, die äußere Plasmahaut der tierischen Zelle „als eine besondere Differenzierung des lebenden Cytoplasmas“ (F. E. LEHMANN²⁹), ist offensichtlich der primäre Angriffspunkt des Glykosids, das die Membranpermeabilität beeinflusst und möglicherweise auch Änderungen im cytoplasmatischen Verhalten herbeiführt. Diese Regel gilt allerdings nicht für alle Stoffe: So zeigen z. B. Quecksilber-Theophyllin-Verbindungen (Salyrgan, Esidron) auch am Homogenat der Nieren die gleiche Wirkung wie an Gewebsschnitten (J. FREY¹⁸); diese Quecksilberdiuretica beeinflussen demnach die Zell-tätigkeit nicht so sehr über die Zellmembran, sondern wirken vielmehr direkt auf die intracellulären Fermentsysteme.

Die vorliegenden Untersuchungen über den Einfluß von Strophanthin auf die Nierenrindenzellen wurden in vitro an absterbenden Gewebsschnitten vorgenommen. Eine eingehende Kritik „der an sich unentbehrlich gewordenen WARBURG-Methode“ erfolgte kürzlich von FISCHER, HUBER und LANGEMANN¹⁹. In der Tat, die Beobachtung von Veränderungen im O₂-Verbrauch (Steigerungen, Erniedrigungen) stellt einen Summenwert aus einer Anzahl intracellulärer Vorgänge dar und sagt wenig darüber aus, warum das hier untersuchte Herzglykosid Förderungen oder Hemmungen am Zellsubstrat bewirken kann²⁰, zumal ein fortschreitender Zerfall der Tubulusepithelien mikroskopisch feststellbar ist (Abschn. II). Die gefundene Förderung der O₂-Atmung bei kleineren oder Hemmung bei größeren Strophanthindosen darf offensichtlich nicht als eine gleichgerichtete Änderung der Stoffumsätze in der Tubuluszelle im Sinne einer verbesserten oder verschlechterten Zell-tätigkeit interpretiert werden; vielmehr zeigen diese Atmungsänderungen lediglich an, daß eine Einwirkung auf die Zelle stattgefunden hat, sei es als Schä-

digungseffekt nach DRUCKREY¹² und WOLLENBERGER²⁰, sei es als Zeichen verbesserter Zelltätigkeit, wie die Anwendung von RINGER-Lösung statt 0,9%iger Kochsalzlösung zur Suspension der Gewebsschnitte zeigt. Die Hemmungen im O₂-Verbrauch unter größeren Strophanthindosen können ebenfalls als Beeinträchtigungen des Gewebes gewertet werden. Auf jeden Fall ist der nierenwirksame Effekt des Strophanthin im Gegensatz zu anderen Stoffen an die Intaktheit der Zellmembran gebunden.

Es läßt sich zweifellos aus den WARBURG-Versuchen erkennen, daß k-Strophanthin eine Wirkung auf das Rindenepithel der Nieren ausübt, und zwar offensichtlich auf die Membranpermeabilität, und daß erst damit die intracellulären Transfermechanismen beeinflusst werden: In Form einer initialen Förderung und sekundären Hemmung des O₂-Verbrauchs als unspezifischer Schädigungseinfluß nach BROCK, DRUCKREY und HERKEN¹².

Der Effekt auf die Tubulusepithelien geht auch bereits aus einem Befund von VEIL und HEILMEYER¹ hervor: Es wurde unter Digitalisierung (Digipurat i. v.) eine Verminderung der Ammoniakausscheidung und damit -bildung in der Niere festgestellt, obwohl die Säuerung des Harns zunahm. Bekanntlich besteht eine Parallelität zwischen Acidität und Ammoniakgehalt des Harns (HENDERSON und PALMER²¹, HASSELBACH²², BECKMANN²³ u. a.). Es könnte vielleicht angenommen werden, daß der geschilderte Einfluß darin besteht, daß Aminosäuren nicht mit genügender Geschwindigkeit desaminiert werden (KREBS²⁴). Auch wäre es möglich, daß Strophanthin die Glykogenese oder -neogenese (aus dl-Alanin) auch in den Nierenzellen fördert, wie für die Leber von LÜBKEN²⁵ gefunden wurde.

Diese *Beeinträchtigung der Tubulusepithelien unter Strophanthin* bedeutet jedoch nicht letztlich eine merkliche Minderung ihrer exkretorischen Fähigkeit, denn die Harnstoffelimination (auch der CLEARANCE-Wert) hat dabei keineswegs gelitten, wie aus Tab. 3 hervorging; die absolute U⁺-Menge im Harn pro Zeiteinheit wurde durch Strophanthin nicht geändert. Wir sehen den Strophanthineinfluß auf das Rindenepithel vielmehr *als einen intrarenalen Reiz zu vergrößerter Filtrations-tätigkeit* an: Jeder Einfluß auf diese hochspezialisierten Zellen — sei es über den Weg der Permeabilität der Zellmembran, sei es als unmittelbare Beeinträchtigung der fermentativen Transfermechanismen — gibt den Anlaß zu gesteigerter glomerulärer Filtration. Nehmen wir den CLEARANCE-Wert für alle gelösten Stoffe (J. FREY u. Mitarb.²⁶), der mit dem Filtratvolumen identisch ist⁷, so zeigt sich nach den Werten der Tab. 3, daß hierfür ohne Strophanthin eine Zahl von 0,19 ml/min/kg Maus, mit Strophanthin eine solche von 0,25 ml/min/kg über eine Periode von 4 Std nach intravenöser Injektion zu errechnen ist; das Filtratvolumen nahm demnach um 30% zu.

Daß dieser intrarenale Reiz von den Tubuli zu den Glomeruli durch Nerven vermittelt werden kann, geht aus den Untersuchungen von KNOCHE²⁷ aus dem STÖHRschen Institut hervor, der gerade in der Niere ein dichtes nervales System

als ein alle Zellen und Gefäße (und damit auch die Glomeruli) verbindendes Geflecht nachweisen konnte. Die Verbindung von Tubuluszellen und Glomeruli, die in funktioneller Hinsicht besteht⁷, wird auch hierdurch erneut bekräftigt.

Für die Klinik sind diese Feststellungen ebenfalls von Wert: Neben der Besserung der Herzkraft und damit der Blutzirkulation unter einer Glykosidtherapie der Herzinsuffizienz ist es nicht nur das vergrößerte Flüssigkeitsvolumen (Ödemmobilisation), das den Nieren angeboten wird, sondern die Nieren selbst werden durch das Glykosid direkt zur Harnvermehrung nach dem Typ der Filtrationsdiurese umgestellt: Die Strophanthinwirkung ist eine kardiale und renale.

Zusammenfassung.

Nach Analysen des Harns (Menge, Konzentration der gelösten Stoffe, des Harnstoffs und des Chlors) kann die durch k-Strophanthin verursachte Diurese (0,05 mg Kombetin Boehringer intravenös pro Kilogramm Maus) unter die Gruppe der Filtrationsdiuresen eingereiht werden; der gleiche Schluß läßt sich ebenfalls aus dem charakteristischen Gefäßweitenbild der Nieren als Ausdruck geänderter intrarenaler Hämodynamik unter dem Einfluß des untersuchten Glykosids gewinnen.

Die Atmung von Gewebsschnitten aus Nierenrinden (Ratte) wird durch k-Strophanthin (in Dosen von 0,001—100 γ pro 2 ml) beeinträchtigt, wie Versuche mit BARCROFT-Manometern in der WARBURGSchen Apparatur ergeben. Diese Strophanthineinwirkung ist im Gegensatz zu anderen Stoffen an die Intaktheit der Tubuluszelle gebunden, denn sie wird durch Homogenisation des Gewebes vernichtet. Es kann aus diesem Verhalten entnommen werden, daß der Glykosideffekt über eine Beeinflussung der Zellmembran erfolgt.

Die gefundene direkte Einwirkung des Strophanthin auf die Tubuluszellen der Rinde, die als Beeinträchtigung der tubulären Leistungsfähigkeit anzusehen ist, gibt den intrarenalen Reiz (offenbar auf nervösem Weg) zur Auslösung einer Filtrationsdiurese ab, um hierdurch die tubulären Transfermechanismen wieder zu normalisieren; denn die tubuläre sekretorische Leistungsfähigkeit wird entsprechend der Stärke der glomerulären Filtration beeinflusst, wie anderweitige Versuche ergeben.

Die Filtrationsdiurese unter k-Strophanthin legt wiederum eindringlich die funktionelle Verknüpfung und Abhängigkeit von tubulärer und glomerulärer Tätigkeit dar.

Literatur.

- ¹ VEIL u. HEILMEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 22 (1925). — ² LENDLE: Fortschr. Ther. **10**, 274 (1934). — ³ LENDLE u. OLDENBURG: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **211**, 243 (1950). — ⁴ TRÜPEL: Dissertat. Göttingen 1952. — ⁵ WEESE: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **135**, 225 (1928). — ⁶ ROTHLIN: Helvet. med. Acta **1934**, I. 4. — ⁷ FREY, E. u. J.: Die Funktionen der gesunden und kranken

Niere, S. 15/16, 39 usw. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1950. — ⁸ VOLHARD: Nach BECHER: Klin.-chem. Blut- und Harndiagnose, S. 77. Jena: Fischer 1941. — ⁹ BOHM u. GRÜNER: Biochem. Z. **287**, 65 (1936). — ¹⁰ FREY, J.: Vortr. Medizin. Ges. Göttingen 1950, ref. in Dtsch. med. Wschr. **1950**, 1482. — ¹¹ KREBS: Zit. nach SARRE u. EGER: Z. klin. Med. **136**, 96 (1939). — ¹² DRUCKREY u. Mitarb.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **180**, 231 (1936); **180**, 436 (1938). — ¹³ REITER u. BARRON: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **214**, 341 (1951/52). — ¹⁴ WARBURG: Biochem. Z. **142**, 317 (1923). — ¹⁵ DEUTSCH: Zit. nach ¹⁹. — ¹⁶ JANSSEN u. REIN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **128**, 107 (1928). — ¹⁷ SARRE: Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 519 (1938/39). — ¹⁸ FREY: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **58**, 200 (1952). — ¹⁹ FISCHER, HUBER u. LANGEMANN: Helvet. physiol. Acta **9**, 416 (1951). — ²⁰ WOLLENBERGER: J. of Pharmacol. (Amer.) **91**, 39 (1947) und zit. nach ¹⁹. — ²¹ HENDERSON u. PALMER: J. of Biol. Chem. **21**, 37 (1915). — ²² HASSELBACH: Biochem. Z. **74**, 18 (1916). — ²³ BECKMANN: Z. exper. Med. **29**, 579, 644 (1922). — Münch. med. Wschr. **1923** I, 417. — ²⁴ KREBS: Klin. Wschr. **1932** II, 1744. — ²⁵ LÜBKEN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **214**, 252 (1952). — ²⁶ FREY u. SCHIRRMAYER: In Vorber. — ²⁷ KNOCHE: Z. Anat. **115**, 97 (1950). — ²⁸ REIN: Physiol. des Menschen, 10. Aufl., S. 249. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1949. — ²⁹ LEHMANN: Mikroskop. und submikroskop. Bauelemente der Zelle, 2. Colloq. dtsch. Ges. Physiol. Chemie: Mikroskop. und chem. Organisation d. Zelle, Springer-Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952, S. 9.

Prof. Dr. JOACHIM FREY, Freiburg i. Br., Lugostr. 2.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg/Lahn.

Änderungen der Kreislaufwirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin und der Vaguserregbarkeit an Katzen nach beiderseitiger Nebennierenentfernung.

Von

F. HEIM und A. BÄNDER.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Mai 1952.)

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Nor-Adrenalins kommt nach den Befunden von HOLTZ¹, KRONEBERG und SCHÜMANN² und SCHROEDER³ hauptsächlich über eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands, die des Adrenalins, durch eine Zunahme des Minutenvolumen des Herzens zustande. Da nach den Beobachtungen von ELLIOT⁴, CLEGHORN und Mitarb.⁵, und REMINGTON⁶ der Ausfall der Nebennierenhormone zur Abnahme bzw. zum Erliegen der Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur gegenüber vasoconstrictorischen Stoffen führt, während die Ansprechbarkeit des Herzens gegenüber Adrenalin noch erhalten ist, ist an nebennierenlosen Tieren eine Änderung im Verhältnis der blutdrucksteigernden Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin zu erwarten. Wir haben deshalb an Katzen vor und nach Entfernung der Nebennieren die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin und deren Einfluß auf die Herzfrequenz miteinander verglichen.

Nach REMINGTON⁶ ist am sympathischen Nervensystem und ganz allgemein am Zentralnervensystem nach Nebennierenentfernung eine fortschreitende Erregbarkeitsabnahme zu beobachten, die von ihm auf eine besonders das Nervensystem betreffende Stoffwechselstörung zurückgeführt wird. Nach Beobachtungen von SECKER⁷ erlischt an Katzen bereits innerhalb 2 Std nach Entfernung beider Nebennieren bei wiederholter elektrischer Reizung die Erregbarkeit des Halssympathicus, gemessen an der Contractilität der Nickhaut. Wir haben deshalb in unseren Versuchen vor und nach Nebennierenentfernung auch die elektrische Vaguserregbarkeit geprüft, da bei einer durch den Ausfall der Nebennierenrindenhormone hervorgerufenen generellen Stoffwechselstörungen im Nervensystem auch der Vagus mit betroffen sein dürfte.

Methodik.

Die Versuche wurden an Katzen, die als Narkoticum 70 mg/kg Chloralose erhielten, durchgeführt. Der Blutdruck wurde durch Quecksilbermanometer in der Arteria femor. und die Frequenz des re. Vorhofes nach Eröffnung des Thorax und

Herzbeutels mittels eines Ordinatenschreibers registriert. Zur Bestimmung der Vagusregbarkeit wurde der periphere re. Vagusstumpf am Hals jeweils 1,5 sec lang mit Wechselströmen von 40—50 Herz gereizt und die Reizintensität in mA bestimmt, durch welche die Herzfrequenz des re. Vorhofs um einen bestimmten Wert herabgesetzt wurde. Nach einer 2—3stündigen Vorperiode wurden beide Nebennieren von der Bauchseite gleichzeitig entfernt.

Versuche.

An 8 Tieren wurde vor und in bestimmten zeitlichen Abständen nach Nebennierenentfernung die Wirkung intravenöser Einzelinjektionen von l-Adrenalin und l-Nor-Adrenalin auf Blutdruck und Herzfrequenz miteinander verglichen. Aus dem in Abb. 1 wiedergegebenen Versuchsbeispiel geht hervor, daß vor der Nebennierenentfernung 25 γ l-Adrenalin die gleiche Blutdrucksteigerung wie 10 γ l-Nor-Adrenalin bewirken, Adrenalin die Herzfrequenz dagegen stärker beeinflußt als Nor-Adrenalin. 2 Std nach der Nebennierenentfernung ist die Ansprechbarkeit des Kreislaufs gegenüber Adrenalin und Nor-Adrenalin in gleicher Weise erhöht. Nach 3 Std beträgt die blutdrucksteigernde Wirkung des Nor-Adrenalins nur noch die Hälfte und 1 weitere Std später $\frac{1}{3}$ der des Adrenalins. Während

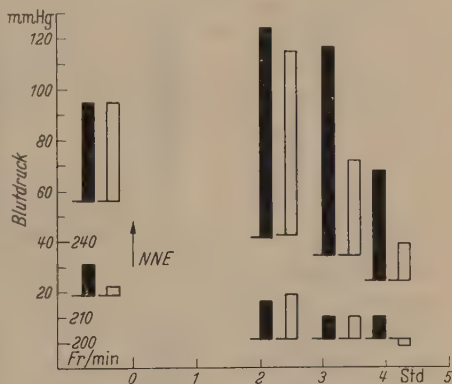


Abb. 1. Katze, 2300 g, 70 mg/kg Chloralose. Obere Säulen: Blutdruck, untere Säulen: Frequenz des rechten Vorhofs. Schwarze Säulen: Änderungen des Blutdrucks bzw. der Vorhofsfrequenz nach 25 γ l-Adrenalin, weiße Säulen: nach 10 γ l-Nor-Adrenalin. NNE Entfernung beider Nebennieren.

zu diesem Zeitpunkt das Adrenalin noch eine Pulsbeschleunigung hervorruft, kommt es unter Arterenol zu einer mäßigen Frequenzabnahme. Daß diese Änderung in der Wirkungstärke auf dem Fehlen der Nebennierenrindenhormone beruht, geht aus dem in Abb. 2 wiedergegebenen Versuch hervor, in dem unmittelbar vor der Herausnahme der beiden Nebennieren 10 cm³ Nebennierenrindengesamtextrakt (Cortidyn) und innerhalb der nächsten 6 Std weitere 13 cm³ als intravenöse Einzelinjektionen verabreicht wurden. Dadurch konnte nicht nur der Blutdruck 5 Std auf der Ausgangshöhe gehalten, sondern auch die erhöhte Ansprechbarkeit des Kreislaufs gegenüber Adrenalin und Nor-Adrenalin gleichermaßen über 7 Std hin aufrechterhalten werden. 2 Std nach Beendigung der Cortidynzufuhr äußert sich wiederum das Fehlen der Nebennierenrindenhormone in einem stärkeren Nachlassen der pressorischen Wirkung des Nor-Adrenalins als des Adrenalins. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins verhielt sich zu der des

Nor-Adrenalins vor der Nebennierenentfernung wie 1 zu 1,2 die Herzfrequenzzunahme wie 1 : 0,6 und 8 Std nach der Nebennierenentfernung wie 1 : 0,3 bzw. 1 : 0,4.

In den eben besprochenen Versuchen wurde auch der Einfluß der Nebennierenentfernung auf die Erregbarkeit des Herzvagus untersucht. Sie blieb in einem Versuch bis zu 8 Std nach der Nebennierenentfernung unverändert, in 2 Versuchen fiel sie auf die Hälfte, in den 5 restlichen Versuchen auf $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{60}$, $\frac{1}{500}$ und in 2 Versuchen auf unter $\frac{1}{1000}$ des

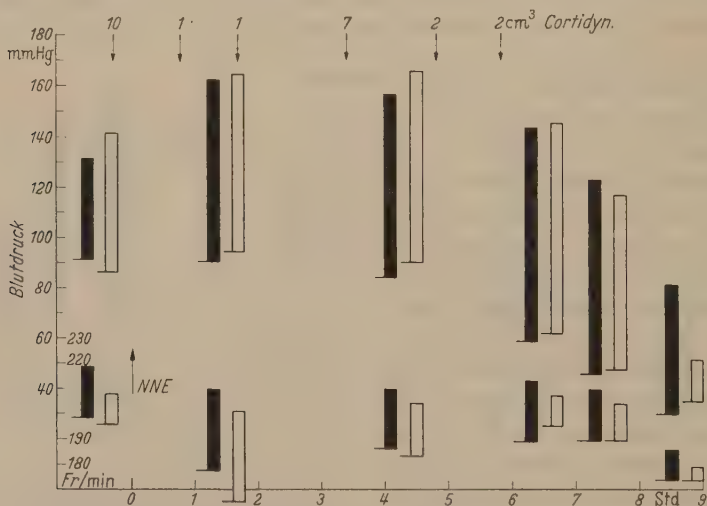


Abb. 2. Katze, 1600 g, 70 mg/kg Chloralose. Obere Säulen: Blutdruck, untere Säulen: Frequenz des rechten Vorhofs. Schwarze Säulen: Änderungen des Blutdrucks bzw. der Vorhofsfrequenz nach 10 γ l-Adrenalin, weiße Säulen: nach 4 γ l-Nor-Adrenalin. NNE Entfernung beider Nebennieren.

Vorversuches ab. In allen Versuchen in denen die Vaguserregbarkeit abnahm, trat dieser Abfall zwischen der 80. und 120. min ein. Nach Kontrollversuchen kann die Erregbarkeit am rechten peripheren Vagusstumpf auch bei Tieren mit intakten Nebennieren innerhalb einer Versuchsdauer von 5—10 Std auf $\frac{1}{5}$ des Anfangswertes herabsinken.

Besprechung.

In der I. Phase nach beiderseitiger Nebennierenentfernung nimmt die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin gleichermaßen zu. Auch die Herzfrequenz wird, vor allem durch Nor-Adrenalin stärker erhöht als im Vorversuch. Die erhöhte Ansprechbarkeit des Kreislaufs gegenüber beiden Verbindungen muß auf dem Ausfall der Nebennierenmarkhormone bzw. einer Abnahme des Sympathicustonus beruhen, da sie auch unter Behandlung mit Nebennierenrindengsamtextakt, und zwar solange beobachtet wird, wie Nebennierenrindenhormone zugeführt werden. Der Zeitpunkt der Manifestation des

Nebennierenausfalls scheint weniger charakterisiert zu sein durch die Abnahme der absoluten Blutdrucksteigerung nach Adrenalin und Nor-Adrenalin als durch eine Änderung im Verhältnis der drucksteigernden Wirkung im Vorversuch wirkungsgleicher Adrenalin- und Nor-Adrenalinmengen. Neben der druckerhöhenden nimmt auch die frequenzsteigernde Wirkung des Nor-Adrenalins stärker ab als die des Adrenalins. Aus den verschiedenen Angriffspunkten des Adrenalins und Nor-Adrenalins ergibt sich also, daß nach Ausfall der Nebennierenrinde die Ansprechbarkeit der Gefäße schneller absinkt als die des Herzens, vielleicht weil sie sich energetisch rascher erschöpfen als der Herzmuskel. Auf das Versagen des Kohlenhydratstoffwechsels nach Ausfall der Nebennierenrinde wurde in zahlreichen Arbeiten⁸ der letzten Jahre hingewiesen. In Anlehnung an die Befunde von SECKER⁷ und REMINGTON⁶ kann vielleicht auch die Abnahme der Vaguserregbarkeit, die allerdings kein konstanter Befund war, als Folge einer Stoffwechselstörung im Nerven aufgefaßt werden.

Zusammenfassung.

Die blutdruck- und herzfrequenzsteigernde Wirkung intravenöser Einzelinjektionen von Nor-Adrenalin nimmt mehrere Stunden nach Nebennierenentfernung stärker ab als die des Adrenalins. 80—120 min nach Nebennierenentfernung nimmt die elektrische Erregbarkeit des rechten peripheren Vagusstumpfes — gemessen an dem Einfluß auf die Frequenz des rechten Vorhofs — ab.

Literatur.

¹ HOLTZ, P.: *Klin. Wschr.* **1950**, 145. — ² KRONEBERG, G., u. H. J. SCHÜMANN: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **208**, 169 (1949). — ³ SCHROEDER, W.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **212**, 230 (1951). — ⁴ ELLIOT, A. T.: *J. of Physiol.* **49**, 38 (1914). — ⁵ CLEGHORN, R. A.: *Amer. J. Physiol.* **128**, 133 (1939). — CLEGHORN, R. A., C. ARMSTRONG, D. AUSTEN and G. McVICAR: *Amer. J. Physiol.* **132**, 542 (1941). — ⁶ REMINGTON, J. W.: *Amer. J. Physiol.* **165**, 306 (1951). — ⁷ SECKER, J.: *J. of Physiol.* **94**, 259 (1938); **95**, 282 (1939). — ⁸ Bei NOBLE, R. L.: In Pincus und Thiman, *The Hormones*. New York 1950.

Prof. Dr. F. HEIM, Marburg/Lahn, Pharmacol. Institut.

Aus dem Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel
(Direktor: Prof. Dr. Dr. E. FREERKSEN).

Eine mikrobiologische Methode zur quantitativen Bestimmung von Isonicotinsäurehydrazid*.

Von

RUDOLF BÖNICKE.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juni 1952.)

Für den quantitativen Nachweis von Isonicotinsäurehydrazid (INH) fehlt bisher eine mikrobiologische Methode, die die Empfindlichkeit und Genauigkeit der bekannten chemischen Methoden erreicht, gegenüber diesen aber infolge geringeren zeitlichen und technischen Aufwandes wesentliche Vorteile besitzt. Wir haben daher zur Durchführung von Untersuchungen über die zeitlichen Konzentrationsabläufe des INH in tierischen und menschlichen Körperflüssigkeiten und Geweben eine einfache und ausreichend empfindliche mikrobiologische Methode entwickelt, die im folgenden kurz beschrieben werden soll.

Die wachstumshemmende Wirkung des INH gegenüber den schnellwüchsigen, saprophytären Mycobakterien ist für die Entwicklung einer solchen Methode nicht groß genug. Die hochempfindlichen Tuberkelbakterien sind wegen ihres langsamen Wachstums wenig geeignet.

Pathogene oder saprophytäre Keime anderer Bakteriengattungen, die gegenüber INH hochempfindlich sind, konnten bisher nicht festgestellt werden. Wir sahen daher in dem Versuch, durch synergistisch wirkende Substanzen die Aktivität des INH gegenüber den saprophytären, säurefesten Stäbchen erheblich zu steigern, eine Möglichkeit, diese Schwierigkeiten zu beheben. Nach unseren Untersuchungen ist das Vitamin B₂, das Lactoflavin, ein solcher Synergist. Das Ausmaß der synergistischen Wirkung des Vitamin B₂ ist in Abb. 1 dargestellt. Während in dem verwendeten Nährsubstrat (HOTTINGER-Agar + 5% Serum) ohne Zusatz von Lactoflavin die zur absoluten Wachstumshemmung des Teststammes erforderliche INH-Grenzverdünnung 1:300000 beträgt, erfolgt durch Zusatz von 50 γ Lactoflavin/cm³ eine Wirkungssteigerung des INH um über das 8-fache. Diese Wirkungssteigerung ermöglicht die Austestung INH-haltiger Substrate im Lochtest, der wegen seiner besonderen Eignung anderen mikrobiologischen Nachweismethoden vorzuziehen ist.

* Die für diese Untersuchungen benötigte Substanz wurde in Form von Rimifon durch die Firma Hoffmann-La Roche zur Verfügung gestellt.

Das für den Lochtest zu verwendende Grundnährsubstrat (LOCKEMANN-Agar) hat folgende Zusammensetzung:

Mononatriumphosphat	0,3%
Monokaliumphosphat	0,4%
Magnesiumsulfat	0,25%
Natriumcitrat	0,25%
Ferriammonsulfat	0,001%
Asparagin	0,5%
Glycerin	2,5%
Agar	2,0%

Das durch Erhitzen im Dampftopf verflüssigte Grundnährsubstrat wird im Wasserbad auf eine Temperatur von 45–48°C gebracht, 5% Serum und 50 γ Lactoflavin/cm³ zugesetzt und 1%ig mit einer homogenen Keimsuspension von *Mycobact. phlei* 169 beimpft. Die Suspension wird folgendermaßen gewonnen: 48stündige Schräg-Agar-Kulturen werden mit einer Öse vom Agar abgehoben und im Mörser mit physiologischer Kochsalzlösung so lange kräftig zerrieben, bis eine dichte, gleichmäßig getrübte Suspension entstanden ist und im mikroskopischen Präparat gröbere Bakterienagglomerate nicht mehr nachweisbar sind. Damit in allen Versuchen eine gleiche Beimpfungsmenge gewährleistet ist, wird die Suspension durch entsprechende Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung unter Verwendung eines Nephelometers auf einen bestimmten Trübungsgrad eingestellt. 14 cm³

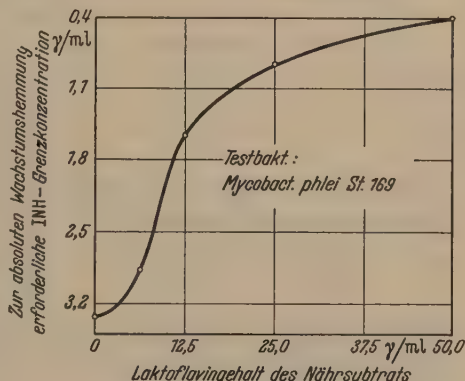


Abb. 1. Abhängigkeit der tuberkulostatischen Wirkung des INH vom Lactoflavingehalt des Nährsubstrats. — Testmethode: Plattenverdünnungstest in LOCKEMANN-Agar + 5% Serum.

des so vorbehandelten Nähragars werden in plane PETRI-Schalen (Durchmesser = 9 cm) ausgegossen. Nach dem Erstarren des Agars wird aus der Mitte der Gußplatte mit einem sterilen Stanzer ein Loch von 10 mm Durchmesser gestantzt und mit einem sterilen Heber ausgehoben. In diese Löcher werden 0,1 cm³ der auf ihren INH-Gehalt zu prüfenden Substrate pipettiert und das Ergebnis nach 40stündiger Bebrütung (Bebrütungstemperatur = 37° C) abgelesen. Die bakterienfreien Höfe sind bei Verwendung von *Mycobact. phlei* 169 als Teststamm gegen die bewachsenen Zonen scharf abgegrenzt. Die Ausmessung der Hofdurchmesser ist vorteilhaft mit einem durchsichtigen Lineal vorzunehmen.

Die Auswertung der Meßergebnisse macht die auxanographische Testung einer Vergleichsreihe mit bekannten INH-Konzentrationen erforderlich. Die kurvenmäßige Darstellung der Ergebnisse einer solchen Vergleichsreihe ist in Abb. 2 wiedergegeben. Getestet werden wäßrige INH-Lösungen in den Konzentrationen 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 und 2,5 γ /cm³. Die Größenzunahmen der Durchmesser der bakterienfreien Höfe sind in dem INH-Konzentrationsbereich von 3–30 γ /cm³ für eine quantitative Bestimmung sehr günstig. Bei Beachtung aller

Vorschriften, insbesondere bei Verwendung geeichter oder eichfähiger Pipetten und planer PETRI-Schalen beträgt in diesem Konzentrationsbereich die Fehlerbreite maximal ± 1 mm. Die auf ihren INH-Gehalt zu prüfenden Substrate wird man zweckmäßigerweise nicht nur unverdünnt, sondern entsprechend der zu erwartenden INH-Konzentration

in den Verdünnungen 1 : 2 (= 1 + 1), 1 : 4, 1 : 8 usw. testen, um in den günstigen Meßbereich zu gelangen.

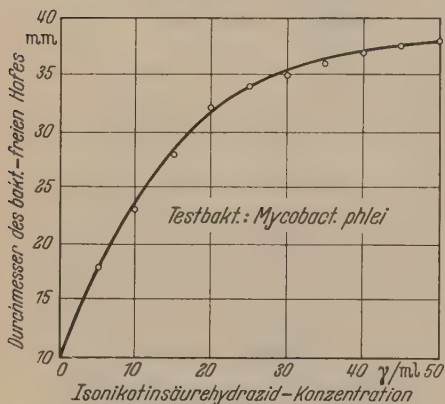


Abb. 2. Bestimmung von Isonicotinsäurehydrazid. Vergleichskurve.

Mit dieser Methode wird nur tuberkulostatisch wirksames Isonicotinsäurehydrazid erfaßt, während mit chemischen Methoden auch chemisch ähnlich reagierende Substanzen, z. B. Umwandlungsprodukte des INH, die nicht unbedingt tuberkulostatisch wirksam zu sein brauchen, miterfaßt werden. Mikrobiologische Blutspiegelbestimmungen und Messungen über die Wiederausscheidung des INH durch die Niere ergaben in

manchen Fällen, vor allem bei Gesunden, beträchtlich geringere Ausscheidungsmengen, als bisher in der Literatur angegeben worden ist. Zwei besonders extrem liegende Fälle sind in Abb. 3 dargestellt.

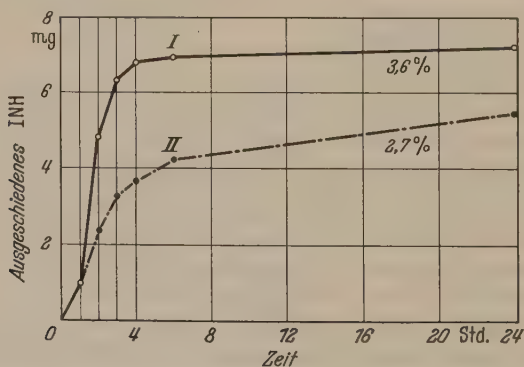


Abb. 3. Ausscheidung von Isonicotinsäurehydrazid durch die Niere nach oraler Applikation von 200mg.

Zusammenfassung.

Die wachstumshemmende Wirkung des Isonicotinsäurehydrazids gegenüber schnellwüchsigen, saprophytären Mycobakterien wird in Gegenwart von Lactoflavin beträchtlich gesteigert.

Dieser Synergismus macht die Verwendung des für quantitative Bestimmungen bewährten Lochtestes (Auxanogramm) auch für den Nachweis von INH möglich.

Die Zusammensetzung des Nährsubstrats und Herstellung der Testplatten werden kurz beschrieben. Als Teststamm wird *Mycobact. phlei* 169 empfohlen.

Die Methode ermöglicht den Nachweis von INH bis zu $2,5 \gamma/\text{cm}^3$.

Als Beispiel werden 2 Kurven über die Wiederausscheidung des oral applizierten INH durch die Niere bei Gesunden abgebildet.

Dr. Rudolf BÖNICKE, Borstel über Bad Oldesloe, Tbc-Forschungsinstitut.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie und Balneologie
der Universität Hamburg.

Zum Wirkungsmechanismus einer sympathicomimetischen Substanz aus der Adrenalinreihe.

Von

A. SCHÄFFER und E. KÜHLE.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Mai 1952.)

Der eine von uns⁴ hat festgestellt, daß die vom Gantzier bekannte stark blutdrucksenkende Wirkung des von KÜLZ und SCHNEIDER entwickelten *Suprifen-Psb* (Phenyl-Iso-Butyl-Nor-Suprifen*) auch am *Spinaltier* nach Injektion dieser Substanz auftritt. Dieser Blutdrucksenkung geht am Spinaltier eine kurze Blutdrucksteigerung voraus. Diese am Gantzier *nicht* zu beobachtende flüchtige Steigerung hat uns veranlaßt, Untersuchungen über die Durchblutung der Gefäße am Gantzier und am Spinaltier vorzunehmen, um uns davon zu überzeugen, ob sich am Spinaltier constrictorische Effekte in der peripheren Durchblutung nachweisen lassen, die die initiale Blutdrucksteigerung erklären könnten.

Wir haben Durchblutungsmessungen an den Extremitäten und im Gefäßgebiet des N. Splanchnicus einmal am Gantzier wie WIEMERS^{8, 9} durchgeführt und diese darauf möglichst am gleichen Tier nach Dezerebrierung und Chordotomie wiederholt.

Methode.

Als Versuchstiere verwendeten wir Katzen von 2,5—5,5 kg Gewicht. Die Versuche wurden in Chloralose-Urethannarkose (60 mg/kg Chloralose und 0,3 g/kg Körpergewicht Urethan i.m.) durchgeführt.

Der Blutdruck wurde in der A. femoralis mit einem Transmissionsmanometer (HAMPEL-REIN), die Durchblutung der Gefäße nach REIN mit unblutigen Thermoelementen gemessen und optisch registriert. In einigen Versuchen wurde das Milzvolumen onkometrisch gemessen.

Die Injektionen erfolgten in die V. femoralis.

Immer wurden zuerst Versuche am Gantzier angestellt, dann dezerebriert (Methode STORM VAN LEEUWEN⁶) und die Durchblutung dann an denselben Gefäßgebieten des Spinaltieres gemessen.

Um einen künstlichen Sympathicotonus herzustellen, wurde eine Adrenalin-dauerinfusion von 20 γ /min durchgeführt. In einigen Versuchen wurde nach der Dezerebrierung das Gefäßsystem mit einer Blutersatzflüssigkeit (Periston bzw. Makrodex), etwa 30 cm³/kg, aufgefüllt. Die Körpertemperatur wurde nach der Dezerebrierung durch Erwärmen des Tieres auf etwa 37° C gehalten.

Dosierung: Injiziert wurde Suprifen-Psb in Dosen von 0,05—0,2 mg/kg Körpergewicht i.v.

* = Dilatol.

Ergebnisse.

I. Versuche am Ganztier.

a) *Extremitätengefäße*: Nach Injektion von 250 γ Suprifen-Psb kommt es zu einem Absinken des Blutdrucks um 85 mm Hg. Der Abfall tritt nach einer Latenzzeit von etwa 6 sec ein. Gleichzeitig mit dem Absinken

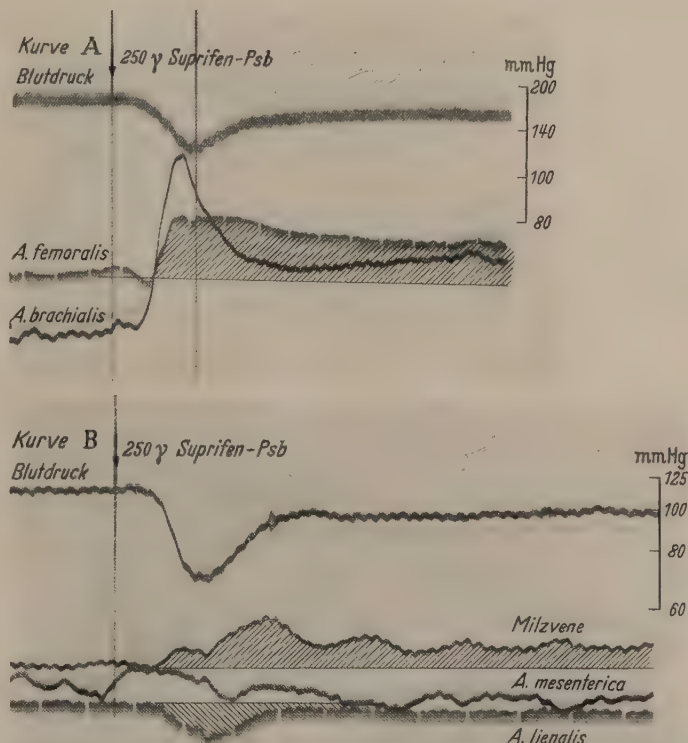


Abb. 1. Katze, 4,5 kg Gewicht. — Kurve A: Gleichzeitige Veränderungen des Blutdrucks und der Durchblutung in den Extremitätengefäßen nach Suprifen-Psb i.v. Kurze Latenzzeit nach der Injektion. — Kurve B: Die gleichen Verhältnisse an den Eingeweidegefäßen. Deutliche Milzauspressung. — Zeitschreibung: 10 sec.

des Blutdrucks nimmt die Durchblutung sowohl in der A. femoralis als auch in der A. brachialis erheblich zu, Der Anstieg der Durchblutung hält länger an als der Abfall des Blutdrucks (s. Abb. 1, Kurve A).

Gleiche Ergebnisse zeigen auch unsere übrigen Ganztierversuche.

In einigen Fällen wurde auch die Durchblutung der Venen der Extremitäten gemessen: Wir finden hier ebenfalls einen *Anstieg* der Durchblutung, der dem Anstieg in der Arterie etwa entspricht. Im allgemeinen treten die Reaktionen an Blutdruck und Gefäßen nach einer Latenzzeit von 4—6 sec auf. Der Blutdruckabfall beträgt 40—85 mm Hg in unseren

Versuchen und hält 20—40 sec an. Die Durchblutungssteigerung hingegen dauert deutlich länger, etwa 1—3 min, an.

b) *Gefäße des Splanchnicusgebietes*: Gleichzeitig mit dem Blutdruckabfall zeigt die A. mesenterica nach kurzem geringfügigen Anstieg ein Absinken der Durchblutung. Die Durchblutung der A. lienalis nimmt hingegen kurzfristig ab (30 sec), während die Durchblutung der Milzvene ansteigt (s. Abb. 1, Kurve B).

Onkometrische Messungen des Milzvolumens zeigen eine *Verminderung* des Milzvolumens nach Suprifen-Psb. Auch in unseren anderen Versuchen weist die Durchblutung der Milzarterie mit wenigen Ausnahmen eine Abnahme nach Suprifen-Psb auf. Im Gegensatz zu den Reaktionen der Extremitätengefäße nimmt die Durchblutung in den Eingeweidegefäßen zunächst zu, um dann länger anhaltend abzusinken. In einigen Versuchen ist das Verhalten der Mesenterialgefäße umgekehrt.

c) *Nierengefäße*: An der Nierenarterie tritt in 3 von 4 Versuchen ein Absinken der Durchblutung, in einem Fall ein Anstieg auf.

II. Versuche am Spinaltier.

Nach der Dezerebrierung sinkt der Blutdruck im allgemeinen bis auf Werte von 60—40 mm Hg und darunter. Die Blutdruckreaktion auf Suprifen-Psb am Spinaltier zeigt jetzt einen anderen Verlauf: Auf einen flüchtigen

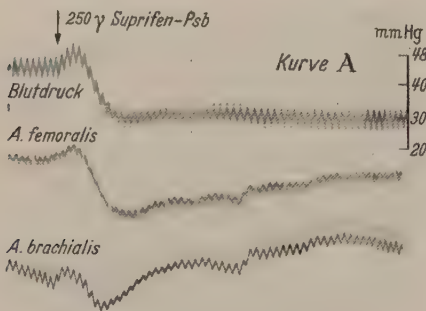


Abb. 2. Spinalkatze, 5,5 kg Gewicht. — Die Blutdruckreaktionen erfolgen unmittelbar nach der Injektion von Suprifen-Psb. — Kurve A: Der Minderdurchblutung geht eine flüchtige positive Initialschwankung druckpassiven Charakters voraus.

Angstieg folgt ein ausgeprägter Abfall (KÜHLE).

a) *Extremitätengefäße*: Die Durchblutung der A. femoralis sinkt nach kurzer positiver Initialschwankung (parallel mit der Blutdruckkurve) zugleich mit dem Abfall des Blutdrucks erheblich ab. Dann steigt die Kurve langsam wieder an. Die A. brachialis zeigt ein ähnliches Verhalten (s. Abb. 2, Kurve A). In anderen Versuchen sehen wir, wie sich der initiale Anstieg der Durchblutungskurve noch für Sekunden

gegen den Abfall des Blutdrucks durchsetzt, um erst dann abzusinken.

b) *Gefäße des Splanchnicusgebietes*: Hier sehen wir ein ähnliches Verhalten der Gefäße wie an den Extremitäten des Spinaltieres. Sowohl die A. mesenterica als die A. lienalis zeigen einen kurzen Anstieg der Durchblutung gleichzeitig mit dem Abfall des Blutdrucks, dann eine lang-

dauernde Durchblutungsverminderung. Dieses Verhalten beobachteten wir in allen Versuchen. Der Durchblutungsanstieg erfolgt — wenn man von gelegentlichen druckpassiven Initialschwankungen absieht — immer

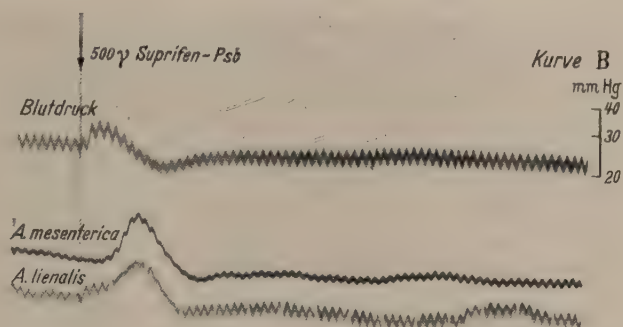


Abb. 2. Kurve B: Der Minderdurchblutung geht eine kurze aktive Mehrdurchblutung voran. Zeitschreibung: 10 sec.

erst nach einer kurzen Latenzzeit von etwa 4—6 sec *synchron* mit dem Absinken des Blutdrucks (s. Abb. 2, Kurve B).

c) *Nierengefäße*: Die Nierenarterie zeigt auch am Spinaltier eine Abnahme der Durchblutung.

III. Versuche am Spinaltier nach Auffüllung des Kreislaufs.

Nach Auffüllung des Kreislaufs mit einer Blutersatzflüssigkeit (Periston) können wir grundsätzlich mit einem höheren Ausgangswert des

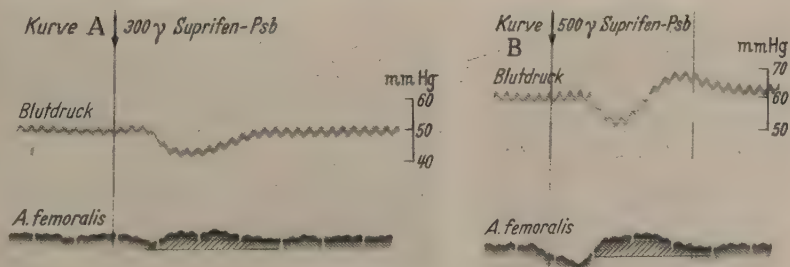


Abb. 3: Spinalkatze, 3,0 kg Gewicht. Auffüllung des Kreislaufs mit 80 cm³ Periston. — Beide Kurven zeigen eine Abschwächung der positiven Blutdruckschwankung. — Durchblutungs Zunahme der A. femoralis nach kurzfristiger Minderdurchblutung. — Zeitschreibung: 10 sec.

Blutdrucks rechnen. Nach Injektion von 300 bzw. 500 γ Suprifen-Psb erscheint die am Spinaltier beschriebene positive Initialschwankung des Blutdrucks abgeschwächt. Nach dem Absinken kehrt der Blutdruck

rasch zum Ausgangswert zurück, den er gelegentlich sogar überschreitet.

a) *Extremitätengefäße*: Die Durchblutung der A. femoralis nimmt in einer initialen Phase kurzdauernd ab und steigt dann an. Eine Minderdurchblutung, wie wir sie vor der Periston-Infusion sahen, ist nicht mehr zu beobachten (s. Abb. 3, Kurven A und B).

Die V. femoralis zeigt ebenfalls einen Durchblutungsanstieg, der allerdings weniger ausgeprägt ist.

b) *Gefäße des Splanchnicusgebietes*: Die Reaktionen erscheinen hier sehr verzögert, lassen aber deutlich den vom Spinaltier bekannten Charakter der Blutdruckveränderung erkennen. Zugleich mit dem Abfall des Drucks steigt die Durchblutung der A. mesenterica an, während die der A. lienalis kurzfristig absinkt. Wir sehen an den Gefäßen des Splanchnicusgebietes eine *ähnliche* Reaktion, wie wir sie vom *Gantz*tier her kennen.

Diskussion.

Unsere Befunde am *Gantz*tier bestätigen im wesentlichen das von WIEMERS^{7, 8, 9}) beschriebene Verhalten von Blutdruck und peripherer Gefäßdurchblutung. Der Blutdruckabfall ist sowohl am *Gantz*tier als am Spinaltier auf eine periphere Gefäßerweiterung zu beziehen. Es überwiegt am *Gantz*tier die Widerstandsverminderung in der Peripherie (KÜLZ und SCHNEIDER⁵, WIEMERS^{7, 8, 9}, BUMM¹) auch in den Fällen, in denen das Gefäßgebiet des Splanchnicus eine anfängliche Constriction zeigt.

An den Extremitäten sahen wir in jedem Falle nach Suprifen-Psb eine erhebliche Zunahme der Durchblutung sowohl in den Arterien als in den Venen *während* des arteriellen Druckabfalles. Das Verhalten der Milzgefäße — Verminderung der Arterien- und Steigerung der Milzvenendurchblutung — deutet auf eine *Auspressung* von Milzblut hin. Wir konnten das onkometrisch bestätigen. Auch in diesem Befund stimmen wir mit WIEMERS überein. Das Fehlen der Einheitlichkeit in den Reaktionen der Mesenterialgefäße im Vergleich zur Durchblutung der Extremitäten dürfte mit den jeweiligen nutritiven Anforderungen an diese Gefäßgebiete zusammenhängen.

Am *Spinaltier* konnten wir hinsichtlich des Blutdruckverhaltens die Befunde des einen von uns⁴ bestätigen. Die Messung der Durchblutung an den peripheren Gefäßen gab uns keine sichere Erklärung für die initiale positive Blutdruckschwankung am Spinaltier. Man könnte zwar die flüchtige initiale Durchblutungsabnahme, die nach Suprifen-Psb und nach Auffüllung des Kreislaufs erfolgt, auf einen pressorischen Effekt im Sinne einer geringen sympathicomimetischen Wirkung auf die Peripherie beziehen. Es ist uns aber zweifelhaft, ob das Pharmakon so rasch, innerhalb der 1. sec nach der Injektion, also praktisch ohne Latenzzeit an den peripheren Gefäßen angreifen kann.

Eine andere Möglichkeit ist die, daß es sich bei der initialen positiven Blutdruckschwankung nach Suprifen-Psb am Spinaltier um eine *direkte sympathicomimetische* Wirkung auf die Dynamik des *Herzens* handelt. Eine solche fördernde Wirkung auf die Contractilität des Herzmuskels, die zur Verminderung des Restblutes und dadurch zur flüchtigen Zunahme des Minutenvolumens und des Aortendrucks führt, ist sowohl vom Adrenalin (GOLLWITZER-MEIER, KRAMER und KRÜGER³), als auch vom Suprifen-Psb (GOLLWITZER-MEIER und JUNG MANN²) am denervierten Herz-Lungenpräparat bekannt.

Die beschriebene flüchtige anfängliche Mehrdurchblutung nach Suprifen-Psb am Spinaltier *vor* Auffüllung des Kreislaufs beziehen wir, sofern sie gleichzeitig mit dem Blutdruckabfall auftritt, wie beim Ganztier auf eine *aktive* Erweiterung der Gefäße. Die dann folgende anhaltende *Minderdurchblutung*, die in allen gemessenen Gefäßen nachweisbar ist, dürfte druckpassiv und durch den nach der Dezerebrierung mangelhaft tonisierten und schlecht gefüllten Kreislauf bedingt sein: Das Blut bleibt in der Peripherie liegen.

Nach *Auffüllung* des Kreislaufs *fehlt* am Spinaltier diese Minderdurchblutung. Das Spinaltier zeigt bei aufgefülltem Gefäßsystem hinsichtlich der Durchblutungsveränderungen nach Suprifen-Psb etwa die *gleichen* Ergebnisse wie das Ganztier.

Der am Spinaltier beobachtete initiale Druckanstieg wird am Ganztier möglicherweise durch zentrale Gegenregulationen unterdrückt bzw. durch den intakten Tonus des Kreislaufs weitgehend aufgefangen. Ihm entspricht am Ganztier die *Latenzzeit* bis zum Abfall des Blutdrucks. Auch die Versuche von WIEMERS^{8, 9}, soweit sie die Analyse des Verhaltens von Herzdynamik und Blutdruck betreffen, weisen auf zentral bedingte Regulationsmechanismen hin, deren Zustandekommen teilweise von der Funktion der Chemo- und Pressoreceptoren im Carotissinus und Aortenbogen abhängig ist.

Ein *Vergleich* unserer am Spinaltier gewonnenen Ergebnisse mit den Reaktionen des Ganztieres nach Suprifen-Psb weist bezüglich der peripheren Durchblutung auf das Vorhandensein ausschließlich *peripherer* Angriffspunkte hin.

Zusammenfassung.

Es wurde die Wirkung des Suprifen-Psb auf die Durchblutung der Extremitäten und der Gefäße des Splanchnicusgebietes an Katzen untersucht. Hierbei wurden die Reaktionen des Ganztieres mit denen des Spinaltieres vor und nach Auffüllung des Kreislaufs mit einer Blutersatzflüssigkeit verglichen.

1. Es ergibt sich am Ganztier eine monophasische Blutdrucksenkung nach Suprifen-Psb bei gleichzeitiger starker Zunahme der Durchblutung

in den Extremitätengefäßen und einer Ausschüttung von Milzblut. Das Verhalten der Nieren- und Mesenterialgefäße ist nicht einheitlich.

2. Am Spinaltier zeigt sich nach Suprifen-Psb eine *biphasische* Blutdruckreaktion. Dem initialen Druckanstieg, der ohne Latenzzeit auftritt, steht keine entsprechende Verminderung in der peripheren Durchblutung gegenüber. Während der zweiten, depressorischen Phase findet nach kurzdauerndem Anstieg im gesamten von uns gemessenen peripheren Stromgebiet eine Durchblutungsverminderung statt.

3. Nach Auffüllung des Kreislaufs mit einer Blutersatzflüssigkeit (Periston bzw. Makrodex) ergeben sich nach Suprifen-Psb ähnliche Durchblutungsverhältnisse wie am Ganztier. Die positive Initialschwankung des Blutdrucks bleibt in abgeschwächter Form erhalten.

Eine Deutung der Ergebnisse wurde versucht.

Literatur.

¹ BUMM: Dtsch. med. Wschr. **75**, 1627 (1950). — ² GOLLWITZER-MEIER, KL., u. H. JUNGSMANN: Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **214**, 349 (1952) — ³ GOLLWITZER-MEIER, KL., K. KRAMER u. E. KRÜGER: Pflügers Arch. **237**, 639 (1936). — ⁴ KÜHLE, E.: Im Erscheinen. — ⁵ KÜLZ u. M. SCHNEIDER: Klin. Wschr. **1950**, 535. — ⁶ STORM VAN LEEUWEN, W.: Abderhaldens Handb. Biol. Arbeitsmeth. IV, 7B, S. 1104ff. — ⁷ WIEMERS, K. Med. Klin. **45**, 553 (1950). — ⁸ WIEMERS, K.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **213**, 283 (1951). — ⁹ WIEMERS, K.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **213**, 314 (1951).

Dr. A. SCHÄFFER, Hamburg, Institut f. exper. Pathologie u. Balneologie der Univ.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. SCHULEMANN).

Über die Trypanosomeninfektion der Maus als biologische Arbeitsmethode.

Von

HANS FRIEBEL.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Juni 1952.)

Uns kam es im wesentlichen darauf an, eine einfache und zuverlässige Kontrolle der Parasitenvermehrung in der Maus durchzuführen und gleichzeitig dafür zu sorgen, daß eine klare Auswertung der Versuchsergebnisse möglich ist. Wir versuchten deshalb, die Trypanosomeninfektion der Maus so zu gestalten, daß die Vermehrung der Parasiten einen gesetzmäßigen Verlauf nimmt und die Maus unter Ausschluß von Abwehrmaßnahmen ausschließlich als Nährmedium für die Parasiten dient. Unter diesen Voraussetzungen können schon geringfügige Abweichungen vom normalen Krankheitsverlauf als Folge experimenteller Maßnahmen klar erkannt werden. Sollten bei gewissen Problemstellungen, z. B. auf dem Gebiet der unspezifischen Infektionsabwehr, keine größeren Reaktionen zu erwarten sein, so müßte dieser Vorteil unserer Arbeitsweise voll zur Geltung kommen.

Methodik.

Als Parasiten verwandten wir *Trypanosoma evansi*. Aus einem alten Laboratoriumsstamm, den wir Herrn Dr. GÖNNERT, Bayer-Werk, Elberfeld, verdanken, haben wir eine reine Linie aufgezogen. Einzelne Parasiten wurden mit der Glas-capillare isoliert und Mäusen i. p. implantiert. Nach dem Angehen der Infektion in einer Maus wurde mit diesem isolierten Stamm die Isolierung noch einmal wiederholt. Die Virulenz der „reinen Linie“ entspricht der des Ausgangsstammes. Sie hat sich innerhalb von 6 Monaten seit der Isolierung nicht verändert. Der isolierte Stamm wird ausschließlich in Mäusen weitergeführt.

Die Mäuse wurden einem im Institut gehaltenen Inzuchtstamm entnommen. Nach Möglichkeit haben wir die Tiere verwendet, die aus einem oder mehreren gleichaltrigen Würfen stammten und ein Gewicht von 20—25 g hatten. Eine besondere Diät wurde den Tieren nicht gegeben. Während des Versuches erhielten sie Hafer und Wasser.

Die Versuchstiere wurden mit 1000, 10000, 100000 oder 1000000 Parasiten infiziert. Bei der Übertragung von parasitenhaltigem Blut wurde mit LOCKE-Lösung verdünnt. Zusammensetzung der LOCKE-Lösung: NaCl 4,0, KCl 0,1, CaCl₂ 0,1, MgCl₂ 0,1, Na₂HPO₄ 0,025, NaHCO₃ 0,5, Glucose 1,0, Aqua dest. ad 500,0. Es ist notwendig, die Überimpfung von Parasiten schnell vorzunehmen. Das Zählen der im Blut befindlichen Trypanosomen erfolgte 3stündlich, wenn eine Vorhersage

über den Verlauf des Versuchs nicht möglich war, sonst im Intervall von 6, 12 oder 24 Stunden in Zählkammern nach THOMA. Hierbei wurde Blut, das stets an der Spitze des Schwanzes entnommen wurde, in der Erythrocytenpipette im Verhältnis 1:200 mit der LOCKE-Lösung verdünnt, die zum Überimpfen von Trypanosomen dient. In diesem glucosohaltigen Medium bewegen sich die Trypanosomen schnell, das Auffinden der Parasiten ist leicht. Übersteigt die Parasitenzahl 100000 im mm^3 , so ist es günstiger, in der von ROMEIS angegebenen LOCKE-Lösung zu zählen. Zusammensetzung: NaCl 4,25, KCl 0,21, NaHCO_3 0,1, CaCl_2 0,12, Aqua dest. ad 500,0. In ihr bewegen sich die Parasiten viel langsamer und kleben bald am Glase fest. Grundsätzlich wurde die ganze Kammer, d. h. eine Fläche von 1 mm^2 ausgezählt. Bei der Entnahme des Blutes wurde der Schwanz von der Wurzel her locker ausgestrichen, keinesfalls ausgepreßt. Wenn der Parasitengehalt 100000 im Kubikmillimeter nicht überschritt, haben wir 3 mal hintereinander Blut entnommen und insgesamt 6 Zählungen durchgeführt. Oberhalb von 100000 Parasiten kommt man mit 4 Zählungen, oberhalb von 1000000 mit 2 Zählungen aus. Wenn der Parasitengehalt unter 1000 liegt, machen sich die Zufälligkeiten der Parasitenverteilung in der Zählkammer störend bemerkbar. Die ermittelten Parasitenzahlen wurden auf halblogarithmisch eingeteiltem Millimeterpapier abgetragen und der Parasitenanstieg im Bereich von 1000—1000000 Trypanosomen auf diese Weise im Normalfall als Gerade, bei Abweichen als Kurve erhalten. Oberhalb von 1000000 Trypanosomen kommt es auch bei unbehandelten Tieren zu einer Krümmung (prämortales Stadium).

Einige wesentliche Maßnahmen dieser Arbeitsweise sollen noch ausführlicher besprochen werden.

Die Auswahl der *Trypanosoma evansi* als Testparasiten hatte mehrere Gründe. Diese Trypanosomen sind für Mäuse so pathogen, daß jede Maus, die nur mit einem einzigen virulenten Parasiten infiziert worden ist, der Infektion erliegt. Der Krankheitsverlauf vollzieht sich in so kurzer Zeit, daß spezifische Abwehrmaßnahmen seitens des Wirtstieres zu spät kommen. Die Infektion kann nicht durch Insekten auf trypanosomenfreie Laboratoriumstiere übertragen werden. Für Menschen ist *Trypanosoma evansi* nicht pathogen, das Laboratoriumspersonal wird nicht gefährdet. Die Trypanosomen halten sich ausschließlich in Körperflüssigkeiten auf und dringen nicht in Zellen ein. In größeren Arbeitspausen können die Trypanosomen in Meerschweinchen weitergeführt werden.

Das Verwenden von handelsüblichen Mäusen kann nicht empfohlen werden. Bei Tieren, die anderweitige Infektionen überstanden haben und bei Mäusen, die mehrfach geworfen haben, kommt es zu einem etwas retardierten Ansteigen der Trypanosomenzahlen. Gesunde, 8—12 Wochen alte Inzuchtmäuse aus einem Wurf sind das ideale Kulturmedium für die Parasiten. Bei der Übertragung von parasitenhaltigem Blut kann es leicht zu einer Schädigung der Trypanosomen kommen, wenn das Spenderblut zu stark mit einer Verdünnungsflüssigkeit verdünnt wird. Derartige Schädigungen lassen sich leicht erkennen, denn der Parasitengehalt im Blut einer Gruppe von Mäusen fällt in diesem Falle in der Reihenfolge der Infizierung nach unten ab. (Vergleiche Maus 1—3 in Tab. 1.) Sie lassen sich vermeiden, wenn das Spenderblut nicht stärker als im Verhältnis 1:50 mit glucosohaltiger LOCKE-Lösung verdünnt wird und wenn das Gemisch schnell übertragen wird.

Die Entnahme von Blut macht in der Regel keine Schwierigkeiten, da die Mäuse bei geschicktem Arbeiten ruhig bleiben. Wird zu wenig von der Schwanzspitze abgeschnitten, so muß man zu stark pressen, um eine genügende Quantität Blut zu erhalten. Schneidet man zu viel ab, so kommt es leicht zu unangenehmen Nachblutungen. Bei der zweiten und bei weiteren Blutentnahmen genügt es häufig, den Schorf abzulösen. Das erste austretende Bluttröpfchen muß verworfen werden.

Wir haben auf diese Weise Mäusen in 5 Tagen bis zu 20mal Blut entnommen. Eine Anämie ist dadurch nicht entstanden.

Zur Verdünnung von Blut haben wir anfänglich dem Vorschlag von KRIJGS-MAN¹ folgend sublimat- und farbstoffhaltige Medien verwandt. In diesen Verdünnungsflüssigkeiten werden die Trypanosomen sofort getötet und schwach angefärbt. Das Zählen von toten Trypanosomen ist weniger anstrengend als das von lebenden. Es hat aber den Nachteil, daß die toten erstarrten Trypanosomen in der Erythrocytenpipette leicht zerbrechen und daß sie weniger ins Auge fallen als bewegliche Organismen. Man übersieht sie leichter und muß langsamer zählen. Wir haben später mit besserem Erfolg lebende Trypanosomen in LOCKE-Lösung gezählt.

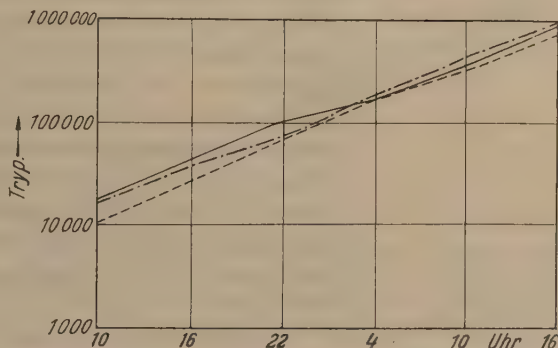


Abb. 1. Die Zeiteinteilung ist auf der Abszisse abgetragen. Trypanosomenzahlen auf der Ordinate in logarithmischer Schreibweise. — Maus 1, - - - Maus 2, --- Maus 3. Beginn der Aufzeichnung 24 Std nach der Übertragung von etwa 1000000 Trypanosomen.

Wenn sich weniger als 1000 Trypanosomen im Kubikmillimeter Blut befinden, werden die Zählungen in der THOMASchen Kammer sehr ungenau. Eine Schätzung des Parasitengehaltes ist aber auch dann möglich. Man mustert ein Deckglaspräparat von unverdünntem Blut in mehrere Gesichtsfelder auf den Parasitengehalt hin durch, bevor die Gerinnung eingetreten ist.

Ein Beispiel für den normalen Anstieg der Parasitenzahlen ist in Abb. 1 gegeben. Bei diesem Versuch sind 3 Mäusen je 1030000 Parasiten (auf 20 g Maus) übertragen worden. 24 Std nach der Infizierung wurde erstmalig der Parasitengehalt festgestellt und daran anschließend der weitere Anstieg im Abstand von 6 Std verfolgt.

Aus der Abbildung geht hervor, daß sich die Trypanosomenzahlen regelmäßig alle 6 Std nahezu verdoppeln. Die Parasitenvermehrung in der Maus verläuft wie in einem optimalen Kulturmedium.

Das „reagensglasartige“ Verhalten der Maus wird noch deutlicher, wenn man die infizierten Tiere mit einem trypanociden Mittel behandelt. Durch geeignete Dosierung kann man eine Komplizierung des Krankheitsverlaufs hervorrufen, die geeignet ist, Abweichungen im Verhalten der einzelnen Wirtstiere stärker zum Ausdruck zu bringen. Durch i. p. Injektion von 125 mg Trypanblau 24 Std nach der Übertragung von 1000000 Trypanosomen haben wir eine vorübergehende Störung der Trypanosomenvermehrung hervorgerufen, bei der es erst zum Abfall,

dann zum erneuten Anstieg der Parasitenzahlen im Blut der Versuchstiere kommt. Auch hier wurde erstmalig 24 Std nach der Übertragung der Trypanosomen die Parasitenzahl im Blut ermittelt. Weitere Zählungen im Intervall von 12 bzw. 24 Std.

Aus der Aufstellung geht hervor, daß eine vorübergehende partielle Parasitenvernichtung durch Trypanblau an der Gleichförmigkeit der Parasitenentwicklung in der Maus nichts ändert. Da sich der Wirtsorganismus durch Phagocytose von trypanblaugeschädigten Parasiten

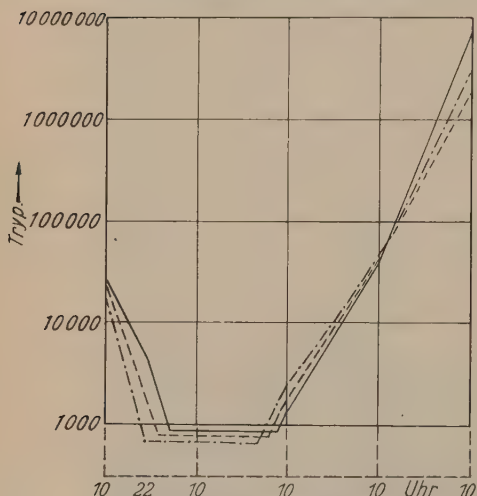


Abb. 2. Die Zeiteinteilung ist auf der Abszisse abgetragen. Trypanosomenzahlen auf der Ordinate in logarithmischer Schreibweise. — Maus 1, - - - Maus 2, . . . Maus 3. Beginn der Aufzeichnung 24 Std nach der Übertragung von etwa 1000000 Trypanosomen.

an der Trypanosomenvernichtung beteiligt, muß man annehmen, daß entweder dieser Anteil bei allen Mäusen quantitativ und qualitativ übereinstimmend verläuft oder keine praktische Bedeutung für die Abnahme der Trypanosomenzahl hat, indem von den phagocytierenden Leukocyten nur solche Organismen aufgenommen werden, die bereits durch Trypanblau getötet worden sind.

Der gradlinige Anstieg der Parasitenzahlen im Blut unbehandelter Mäuse ist vor uns schon mehrfach beobachtet worden. KRIJGSMAN, der wie wir mit *Trypanosoma evansi* arbeitete, macht allerdings die Einschränkung, daß es zu einem gradlinigen Ansteigen nur dann kommt, wenn die Mäuse mit 1000000 oder mehr Trypanosomen infiziert werden. Er glaubt, daß rhythmische Schwankungen bei der Para-

sitenvermehrung auftreten, wenn kleinere Parasitenmengen übertragen werden. Diese Angabe steht im Gegensatz zu älteren Angaben einer Reihe von Untersuchern, die allerdings Arbeitstechniken verwandt haben, die von der Arbeitsweise KRIJGSMANS wesentlich abweichen. Zusammen mit SENGENHORST haben wir unter möglichst enger Anlehnung an KRIJGSMANS Arbeitsweise wiederholt gruppenweise kleinere Parasitenmengen auf Mäuse übertragen und den Anstieg der Parasitenzahlen im Blut verfolgt. In Abb. 3 wird als Beispiel das Ergebnis eines derartigen Versuchs gezeigt, bei dem nur 1000 Trypanosomen auf 20 g Maus übertragen wurden.

Das Ergebnis dieser Untersuchung läßt keinen anderen Schluß zu, als daß auch nach der Übertragung von kleinen Parasitenmengen die Trypanosomenvermehrung im Normalfalle gradlinig erfolgt. Damit werden einerseits Angaben von LÖWENSTEIN², PEARCE und BROWN³, DÖRR

und BERGER⁴, TALIAFERRO⁶ und KLIGLER und COMAROFF⁷ bestätigt, anderseits halten wir uns für berechtigt, auch nach der Übertragung kleiner Parasitenmengen geringfügige Abweichungen vom normalen Verlauf der Parasitenvermehrung als Folge experimenteller Maßnahmen zu werten, soweit die beschriebenen Versuchsbedingungen peinlich genau eingehalten worden sind.

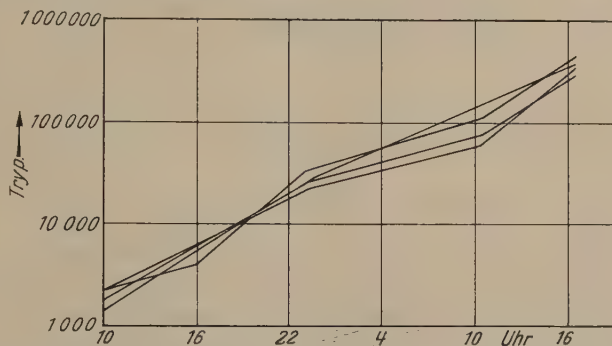


Abb. 3. Die Zeiteinteilung ist auf der Abszisse abgetragen. Trypanosomenzahlen auf der Ordinate in logarithmischer Schreibweise. Beginn der Aufzeichnung 48 Std nach der Übertragung von etwa 1000 Trypanosomen auf 4 Mäuse.

Zusammenfassung.

Der Verlauf der *Trypanosoma evansi*-Infektion bei der Maus läßt sich durch Verwenden einer reinen Linie der Parasiten und Bruder-Schwester-Tiere beim Wirt, durch die Infizierung mit parasitenhaltigem Blut, das wenig verdünnt und schnell vom Spender zum Empfänger übertragen wird, so gestalten, daß es in der kontrollierbaren Phase der Krankheit zu einer Parasitenvermehrung kommt, auf die der Wirt keinen nachweisbaren Einfluß hat. Er dient ausschließlich als Kulturmedium für den Parasiten. Zieht man diese Arbeitsweise zur Beantwortung von experimentellen Fragestellungen heran, so lassen sich schon geringfügige Abweichungen vom normalen Krankheitsverlauf als Folge der experimentellen Maßnahmen klar erkennen. Die Arbeitsweise eignet sich zur Beantwortung von Problemstellungen, bei denen größere Abweichungen vom Normfall nicht erwartet werden können. Über Ergebnisse mit dieser Technik berichten wir in weiteren Arbeiten.

Fräulein MARIANNE KRITZLER-KOSCH danke ich für ihre wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Literatur.

- ¹ KRIJGSMAN, B. J.: Z. Parasitenkde **5**, 592 (1932). — ² LÖWENSTEIN, E.: Z. Hyg. **63** (1909). — ³ PEARCE, L., and V. H. BROWN: J. exper. Med. **28** (1918). — ⁴ DOERR, R., u. W. BERGER: Z. Hyg. **95** (1922). — ⁵ TALIAFERRO, W. H.: J. exper. Med. **39** (1924). — ⁶ TALIAFERRO, W. H.: Quart. Rev. Biol. **1** (1926). — ⁷ KLIGLER, L. J., and R. COMAROFF: Ann. trop. Med. **22** (1928).

Dr. HANS FRIEBEL, Bonn, Reuterstr. 2b, Pharmakol. Institut.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. SCHULEMANN).

Über den Einfluß des Cortisons auf die Phagocytoseleistung der Makrophagen.

Von

HANS FRIEBEL.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Juni 1952.)

Eine längerdauernde und intensive Cortisonbehandlung kann den Ausbruch von Infektionskrankheiten begünstigen. In der Latenz befindliche Prozesse können aktiviert werden¹. Diese Nebenwirkung der Cortisonbehandlung ist sowohl am Krankenbett als auch im Tierversuch wiederholt beobachtet worden. Zum Beispiel erkrankten Mäuse und Kaninchen, die mit Streptokokken infiziert sind, schon nach Erregermengen septisch, die normalerweise im Tierkörper vernichtet werden^{2, 3}. Ungünstig wird auch die experimentelle Pneumokokkeninfektion⁴ und die experimentelle Staphylokokkenpyodermie beeinflusst⁵. Ebenso verläuft die Tuberkulose beim Meerschweinchen und bei der Maus schwerer⁶⁻⁹. Bei tuberkulösen Menschen ist wiederholt ein ungünstiger Einfluß auf die Abwehrlage beobachtet worden¹⁰⁻¹³.

Trotz umfangreicher experimenteller Arbeit hat man noch keine eindeutige Erklärung für die Ursache dieser unerwünschten Cortisonwirkung gefunden. Die Schwierigkeiten, welche der Aufklärung dieses Problems entgegenstehen, sind groß, aber auch verständlich, wenn man berücksichtigt, daß Cortison — wie andere Hormone auch — zugleich spezifische und allgemeine Wirkungen entfaltet. Es greift zugleich direkt in den Zellstoffwechsel ein¹⁴, ruft aber auch sekundär über korrelative Systeme, z. B. das der Hypophyse, erhebliche Veränderungen von normalen Körperfunktionen hervor.

Um das zu erklären, ist eine ganze Anzahl von Hypothesen aufgestellt worden, von denen 4 eine eingehendere experimentelle Bearbeitung gefunden haben:

1. Cortison unterdrückt reparative Vorgänge im infektiös geschädigten Gewebe, indem es fibroblastische und epitheliale Gewebsneubildungen bremst (15—18).
2. Cortison beeinträchtigt die Antikörperproduktion (19—31).
3. Cortison hemmt die Funktion der Hyaluronidase (32).
4. Cortison behindert die Phagocytose von Krankheitserregern¹⁶. Zu der letzten dieser Hypothesen wollen wir auf Grund eigener Untersuchungen im folgenden Stellung nehmen.

Die Vermutung, daß die Phagocytose von Krankheitserregern durch Cortison behindert werde, wurde von SPAIN, MOLOMUT und HABER¹⁵ auf Grund von experimentellen Studien ausgesprochen. Sie wurde von einer ganzen Reihe von Autoren als Erklärung für die ungünstige Wirkung des Cortisons auf Infekte angeführt, obwohl LURIE, ZAPPASODI, DANNENBERG und SWARZ⁹ sowie v. SALLMANN, JONES, WIGGINS und LOCKE³³ gegenteilige Befunde erhoben haben. Jede der 3 Arbeitsgruppen verwandte verschiedenartige Studienobjekte.

Um eine Klärung des Problems zu erreichen, haben wir die von SPAIN und seinen Mitarbeitern mitgeteilten Ergebnisse an Hand der von ihnen beschriebenen Arbeitsweise nachgeprüft. Darüber hinaus haben wir unsere Befunde durch zusätzliche Untersuchungen zu bestätigen versucht. Der Umfang der Versuche wurde durch den Mangel an Cortison beschränkt.

a) Der Einfluß des Cortisons auf die Phagocytose von Tusche.

Methodik.

Bei diesen Versuchen sind wir den Angaben von SPAIN und Mitarb. gefolgt, haben aber die von ihnen verabreichte Cortisondosis von 0,2 mg täglich auf 0,5 mg heraufgesetzt, um einen noch deutlicheren Cortisoneffekt zu erzielen. 10 Handelsmäuse wurden nach dem Schema der Tab. 1 s. c. mit 0,5 mg Cortison (die Kontrolltiere mit einem entsprechenden Flüssigkeitsvolumen LOCKE-Lösung) und mit 0,5 cm³ einer 1:10 verdünnten Tuschelösung (phenolfreie Tusche von GRÜBLER) behandelt. 5 Tiere erhielten Cortison, 5 dienten als Kontrolle. Eine der cortisonbehandelten Mäuse (Nr. 4) wurde einen Tag vor Versuchsende aus dem Versuch genommen und getötet. Bei der Sektion zeigte sich, daß sie an bakterieller Peritonitis erkrankt war. Bei der Sektion der übrigen Versuchstiere wurden Klatschpräparate von der Peritonealflüssigkeit und von den Oberflächen der visceralen Bauchorgane hergestellt. Sie wurden sowohl vital wie nach der Fixierung und Färbung untersucht. Kontrolle der Cortisonwirkung an der Reduktion des Milzgewichtes. Von je 3 Mäusen aus der cortisonbehandelten und Kontrollgruppe wurden Leber, Milz, die Lymphknoten des Mediastinums und die Zwerchfelle histologisch verarbeitet.

Tabelle 1. Injektionsschema.

Versuchstag	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Maus 1	c	cc	c	c	c	c	c	ct	sh
2	c	cc	c	c	c	c	ct	ct	s
3	c	cc	c	c	c	ct	ct	ct	sh
4	c	cc	c	c	ct	ct	ct	s	
5	c	cc	c	ct	ct	ct	ct	ct	sh
6	l	ll	l	l	l	l	l	lt	sh
7	l	ll	l	l	l	l	lt	lt	s
8	l	ll	l	l	l	lt	lt	lt	sh
9	l	ll	l	l	lt	lt	lt	lt	s
10	l	ll	l	lt	lt	lt	lt	lt	sh

c = s. c. Injektion von 0,5 mg Cortison in 0,1 cm³ Suspensionsflüssigkeit.
t = i. p. Injektion von 0,5 cm³ Tusche, 1:10 mit phys. Kochsalzlösung verdünnt.
l = s. c. Injektion von 0,1 cm³ LOCKE-Lösung. s = Sektion. h = histologische Untersuchung.

Ergebnisse.

Bei allen Tieren waren die sessilen und im Bauchexsudat befindlichen Makrophagen mit Tusche beladen. Ein eindeutiger quantitativer Unterschied zwischen der Intensität der Tuschespeicherung in der Cortison- und Kontrollgruppe ließ sich weder bei den endotheloiden Makrophagen noch den monocytoiden Zellen feststellen. Bei allen Mäusen, die Cortison erhalten hatten, war die Leber grau getönt. Bei den Kontrolltieren ergab sich keine Leberverfärbung. Schwarzgefärbte Lymphknoten fanden sich im Mediastinum der Kontrollmäuse, aber auch der Cortisontiere. Bei den cortisonbehandelten Mäusen waren sie weniger voluminös. In beiden Gruppen war es bei einzelnen Tieren zu einer schwächeren und nur die peripheren Bezirke betreffenden Färbung einzelner retroperitonealer Lymphknoten gekommen. Es handelte sich hierbei um Mäuse, bei denen Tuscheteilchen längs der Stichkanäle im subcutanen Gewebe abgelagert waren. Eine feine radiär verlaufende schwarze Streifung des Zwerchfells an der dem Bauchraum zugekehrten Seite war ebenfalls in beiden Gruppen sichtbar. Besonders deutlich trat sie hervor, wenn die Tiere mehrfach Cortison- und Tuscheinjektionen erhalten hatten. Das Netz war bei allen Tieren sulzig verquollen und schwarz. Bei allen Tieren fand sich frei im Bauchraum befindliche Tusche, die noch nicht phagocytiert worden war. Das Milzgewicht der cortisonbehandelten Mäuse lag erheblich unter dem der Kontrolltiere. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. *Sektionsbefunde.*

Maus	Makroph.- phagocytose im Bauchraum	Graufbg. d. Leber	Phagocytose i. d. mediast. Lymphkn.	Zwerchfell- streifg.	Milzgew. in mg
1	++	(+)	++	—	75
2	+	(+)	++	—	35
3	++	+	++	+	26
4	++	++	++	++	—
5	+++	++	++	++	63
6	+	—	++	(+)	95
7	++	—	++	—	95
8	+++	—	+++	(+)	212
9	++	—	++	(+)	249
10	++	—	++	—	242

Mit +, ++, +++ wird der Grad der Tuschespeicherung bzw. der Schwarz- oder Graufärbung ausgedrückt.

Ähnlich sind auch die histologischen Präparate ausgewertet worden. Bei den Cortisonmäusen fanden wir eine in ihrem Ausmaß wechselnde Speicherung von Tusche in den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber (Abb. 2). Bei den Kontrolltieren war die Leber frei von Tusche. Auch

in den Sinusendothelien der Milz (Abb. 1) fanden wir bei cortisonbehandelten Mäusen Tusche, allerdings sehr viel weniger als in der Leber.

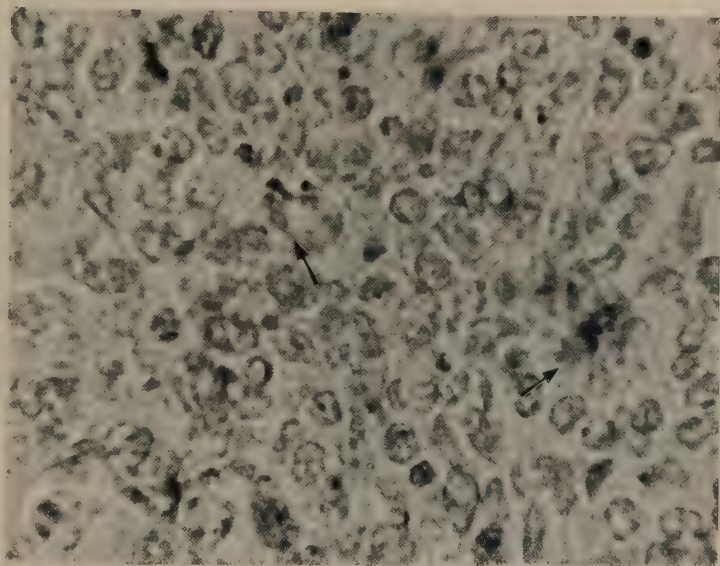


Abb. 1. Tuschegranula in Milzphagocyten bei einer cortisonbehandelten Maus. Ungefärbtes Präparat. Phasenkontrast.

Bei den Kontrolltieren war die Milz tuschefrei. In beiden Gruppen fanden sich massenhaft tuschebeladene Makrophagen in den mediastinalen Lymphknoten. Auch das Netz war bei histologischer Kontrolle der Tiere beider Gruppen gleichmäßig mit phagocytierenden Makrophagen besetzt. An den Zwerchfellpräparaten ergab sich, daß es bei den Cortisontieren zu einer Auflockerung der Lymphspalten im Muskel gekommen war (Abb. 3). Hier hatten sich wandständige phagocytierende Zellen, besonders an

den dem Netz anliegenden Stellen aber auch im weiteren Verlauf der abführenden Lymphwege, maximal mit Tusche beladen. Eine Verminderung

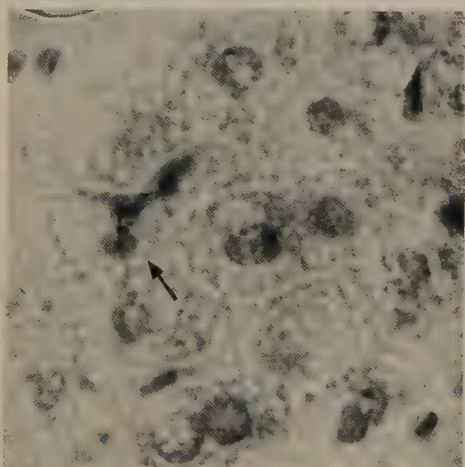


Abb. 2. Tuschehaltige Granula in einer KUPFFERSchen Sternzelle bei einer mit Cortison behandelten Maus. Ungefärbtes Präparat. Phasenkontrast.

phagocytierender Zellelemente ließ sich bei keinem der mit Cortison behandelten Tiere feststellen. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengestellt.

Eine 2. Serie von 6 Mäusen wurde in ähnlicher Weise mit Cortison und Tusche behandelt. Nach einer 3 täglichen Vorbehandlung mit je 0,5 mg Cortison wurde weitere 3 Tage lang täglich 0,5 mg Cortison und 0,5 cm³ Tusche

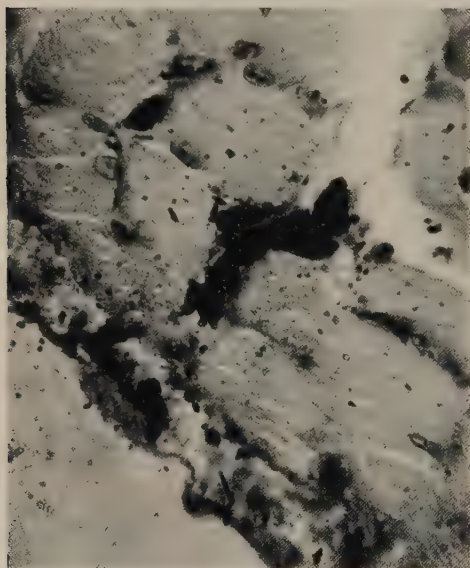


Abb. 3. Tuschespeichernde Makrophagen in den Lymphspalten des Zwerchfells bei einer mit Cortison behandelten Maus.

verabreicht. Anschließend Sektion und histologische Kontrolle wie vorher. Die Sektionsbefunde sind in Tab. 4 zusammengestellt. Abweichungen gegenüber dem vorhergehenden Versuch bestehen insofern, als sich eine geringere Anfärbung des Zwerchfelles zeigte und die Farbe der Leber weder in der Cortison- noch in der Kontrollgruppe verändert war. Maus 6, ein Kontrolltier, war an bakterieller Peritonitis erkrankt. Bei der histologischen Prüfung der Leberschnitte zeigte sich in allen Präparaten eine nur geringfügige Vitalspeicherung. Das Ausmaß dieser Speicherung war in beiden Gruppen gleich. Eine Ver-

minderung der Phagocytoseleistung bei den mit Cortison behandelten Mäusen ließ sich nicht nachweisen.

Tabelle 3.

Maus	Leber	Mediast. Lymphkn.	Milz	Zwerchfell
1	(+)	++	—	—
3	++	++	—	++
5	++	++	+	+++
6	—	+	—	—
8	(+)	++	(+)	(+)
10	—	++	—	+

Tuschespeicherung im histologischen Schnittpräparat von Mäuseorganen nach Cortison- und Tuschebehandlung. Maus 1, 3, 5 erhielten Cortison, Maus 6, 8, 10 sind Kontrolltiere.

Tabelle 4.

	Maus	Bauchraum Makrophag.	Leber	Lymphdrüsen		Zwerch- fell	Milz- gew. in mg
				mediast.	retroperit.		
Cortison- behandelt	1	++	—	++	—	—	26
	2	+++	—	++	—	—	21
	3	++	(+)	++	—	—	11,5
Kontrollen	4	+++	—	++	—	—	59
	5	++	—	++	—	—	42
	6	++	—	++	—	—	43

Sektionsbefunde bei Mäusen, die mit Cortison und Tusche bzw. LOCKELÖSUNG und Tusche behandelt wurden. Tuschespeicherung mit + bezeichnet. Beschreibung im Text.

b) Einfluß des Cortisons auf die Phagoctyotose von Trypanblau in Mäusen, die mit Trypanosomen infiziert sind.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Phagoctyotoseleistung der Makrophagen am infizierten Tier untersucht. Als Modell einer Infektionskrankheit wählten wir die Trypanosomenerkrankung der Maus (*Trypanosoma evansi*), die uns aus früheren Versuchen gut bekannt ist und die bei geeigneter Versuchsanordnung einen gesetzmäßigen, leicht kontrollierbaren Verlauf nimmt³⁴. Zur Vitalfärbung verwandten wir Trypanblau, das einerseits von allen vitalspeichernden Zellen des RES aufgenommen wird und andererseits als wirkungsschwaches Therapeuticum den letalen Ausgang der Trypanosomenerkrankung um einige Tage hinausschiebt.

Methodik.

5 Mäuse eines hauseigenen Laboratoriumstammes (ca. 2 Monate alt, 20 g schwer) wurden 3 Tage lang mit täglich 2mal 1 mg Cortison behandelt. 4 als Kontrolle dienende Tiere erhielten entsprechende Injektionen von LOCKELÖSUNG. Am 4. Tage wurden alle Tiere mit 1000000 Trypanosomen pro 20 g Maus infiziert. Die Behandlung mit Cortison wurde gleichzeitig abgebrochen. Am 5. Tage erhielten alle Tiere eine intraperitoneale Injektion von 2,5 mg Trypanblau (1:1000 in physiol. Kochsalzlösung gelöst). Nach dem Tode der Tiere am 8. bzw. 9. Tage nach der Infizierung wurde die Leber histologisch auf ihren Farbstoffgehalt untersucht. Auszählen der vitalgefärbten Zellen im ungefärbten Präparat in 30 Blickfeldern bei 600facher Vergrößerung. Die Beladung der Einzelzellen mit Farbstoff wurde nach Durchsicht einer Reihe von Präparaten geschätzt.

Ergebnisse.

Die Vitalfärbung der lebenden Tiere, die sich in einer intensiven Blaufärbung der unbehaarten Körperteile zeigt, war in beiden Tiergruppen gleich stark ausgeprägt. Bei der Sektion der Tiere, die sofort nach dem Tode der Tiere vorgenommen wurde, wiesen alle visceralen Organe eine intensive blauviolette Verfärbung auf, deren Ausmaß ebenfalls

keine Unterscheidung der cortisonbehandelten oder scheinbehandelten Tiergruppe zuließ. Unterschiede im Ausmaß der Vitalfärbung ergaben sich bei der histologischen Untersuchung von Leberschnitten. Bei den cortisonbehandelten Tieren waren die blauen Granula bzw. die blaugefärbten Vacuolen in den KUPFFERSchen Sternzellen größer und intensiver gefärbt als bei den Kontrolltieren. Bei einer cortisonbehandelten Maus wurden im Blickfeld durchschnittlich 12,9 (+ 8,1; — 5,9) gefärbte Zellen gezählt. Bei der Kontrollmaus waren es 5,6 (+ 3,4; — 4,6) Zellen. Demnach hatte die mit Cortison behandelte Maus erheblich mehr Trypanblau in der Leber phagocytiert als die Kontrollmaus.

Besprechung der Ergebnisse.

Sowohl die Phagocytose von Tusche in gesunden Mäusen wie auch die Phagocytose von Trypanblau in trypanosomeninfizierten Mäusen wird durch die Behandlung der Versuchstiere mit hohen Cortisondosen nicht behindert, im Gegenteil, sie wird eher befördert. Nach der Tuscheinjektion in den Bauchraum kommt es in wenigen Stunden zur intensiven Tuschespeicherung in den sich aus dem Netz loslösenden Makrophagen. Die Tuscheteilchen werden mit dem Lymphstrom durch das Zwerchfell in die mediastinalen Lymphbahnen verschleppt, sie werden auf dem ganzen Weg von den wandständigen Phagocyten aufgenommen, besonders stark in den regionären Lymphknoten. Tuscheteilchen, die ins Blut gelangen, werden von den KUPFFERSchen Sternzellen in der Leber, in geringerem Ausmaß auch von den Speicherzellen der Milz aufgenommen. Verwendet man an Stelle von Tusche Trypanblau als Vitalfarbstoff, so kommt es nicht am Orte der Injektion und in den regionären Abflußbahnen, sondern im ganzen Tier zu einer intensiven Färbung, indem es von allen Zellen des RES, die zur Phagocytose derartiger Teilchen geeignet sind, aufgenommen und gespeichert wird.

Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Befunden, die SPAIN mit seinen Mitarbeitern an 14 tuschebehandelten Mäusen erhoben hat, obwohl wir ihrer Arbeitsweise, soweit sie aus ihrer Veröffentlichung hervorgeht, gefolgt sind. Im Hinblick auf das Problem, das den Versuchen von SPAIN und seinen Mitarbeitern zugrunde liegt: „Beeinträchtigt Cortison die Leistungsfähigkeit der Phagocyten bei infektiösen Prozessen?“ möchten wir betonen, daß ihre Arbeitsweise nur eine partielle Beantwortung dieser Frage ermöglicht. Die Leistung der phagocytierenden Zellen wird durch mehrere Faktoren, durch ihre Zahl, ihr Wanderungsvermögen zu den Krankheitsherden, durch ihre Aufnahmebereitschaft für vitale oder abgestorbene Krankheitserreger und vor allem durch ihre Verdauungskraft und die Resistenz gegenüber toxischen Einflüssen seitens der Mikroorganismen bestimmt. Aus unseren Versuchen geht hervor, daß die Zahl der Makrophagen durch Cortison nicht vermindert,

sondern eher vermehrt wird. Über das Wanderungsvermögen orientieren Versuche von TAUBENHAUS und AMROMIN³⁵. Sie berichten, daß bei cortisonbehandelten Ratten die Makrophagen in großer Zahl in sterile Abscesse einwandern. Über die Aufnahme von Krankheitserregern berichtet LURIE⁹, der bei tuberkulösen Kaninchen eine durch Cortison vermehrte Phagocytose von Bacillen durch die Alveolarphagocyten feststellte. Ob Cortison in irgendeiner Weise die abschließende Auseinandersetzung zwischen dem Phagocyten und den phagocytierten Krankheitserregern beeinflußt, ist unseres Wissens noch nicht untersucht worden. Hier sind weitere Arbeiten notwendig.

Zusammenfassung.

Bei gesunden Mäusen wird in den Bauchraum injizierte Tusche von den Makrophagen des Netzes, von Makrophagen im Bereich der regionalen Lymphwege, manchmal auch von den phagocytierenden Zellen der Leber und der Milz gespeichert. Behandelt man die Versuchstiere mit hohen Dosen Cortison, so bleibt die Aufnahmebereitschaft der Makrophagen für Tusche erhalten. Ihre Zahl wird nicht reduziert. Auch bei Mäusen, die mit Trypanosomen experimentell infiziert worden sind, wird die Phagocytose von Farbstoffen durch die Makrophagen unter Cortisoneinfluß nicht reduziert. Als Farbstoff diente in diesem Falle Trypanblau. Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Befunden von SPAIN, MOLOMUT und HABER über eine „Minderung der Phagocytoseleistung“ der Makrophagen nach Cortisonbehandlung. Sie geben keinen Aufschluß über den Einfluß des Cortisons auf die Verdauungsleistung der Makrophagen gegenüber aufgenommenen Krankheitserregern. Diesbezügliche Untersuchungen sind im Gange.

(Die Versuche wurden bereits im Sommer 1951 ausgeführt, als Cortison in nur geringen Mengen durch das Entgegenkommen der „CIBA A. G.“, Wehr/Baden, beschafft werden konnte. Unsere Ergebnisse wurden daher an einem relativ kleinen Tiermaterial gewonnen. Die Veröffentlichung dieser Versuche wurde infolgedessen zurückgestellt, bis wir im Verlaufe nachfolgender Arbeiten auf breiterer Grundlage³⁶ unsere Befunde voll bestätigt fanden.)

Fräulein MARIANNE KRITZLER-KOSCH danke ich für ihre wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Literatur.

- ¹ Leading Article: Lancet, April 1951, S. 949. — ² MOGABGAB, W. I., and L. THOMAS: Proc. cent. Soc. clin. Res. 23, 75 (1950). — ³ GLASER, B. J., J. W. BERRY, L. H. LOEB, W. B. WOODS and W. H. DOUGHADAY: Proc. cent. Soc. clin. Res. 23, 38 (1950). — ⁴ WHITE, R. G., and A. H. E. MARSHALL: Lancet, April 1951, S. 891. — ⁵ KLIGMAN, A. M., G. D. BALDRIDGE, G. REBELL and D. M. PILLSBURY: J. Labor. a. Clin. Med. 37, 615 (1951). — ⁶ SPAIN, D. M., and N. MOLOMUT: Amer. Rev. Tbc. 62, 337 (1950). — ⁷ HART, P. D.A., and R. J. W. REES: Lancet, April 1950 11, S. 391. — ⁸ BLOCH, R. G., K. VENNESLAND and C. GURNEY: J. Labor. a. Clin. Med. 38, 133 (1951). — ⁹ LURIE, M. B., P. ZAPPASODI, A. M. DANNENBERG

and J. B. SWARTZ: *Science* **113**, 234 (1951). — ¹⁰ POPP, C. G., P. OTTOSEN and C. A. BRASHER: *J. Amer. med. Assoc.* **147**, 241 (1951). — ¹¹ Leading Article: *Lancet* **1950** 11, 632. — ¹² GAUCHER, M. M.: *Concours méd.* **73**, 1275 (1951). — ¹³ KLEINSCHMIDT, R. F., and J. M. JOHNSTON: *Ann. Int. Med.* **35**, 694 (1951). — ¹⁴ HEILMAN, D. H.: *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.* **20**, 318 (1945). — ¹⁵ RAGAN, C. A., E. L. HOWES, C. M. PLOTZ, K. MEYER and J. W. BLUNT: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **72**, 718 (1949). — ¹⁶ SPAIN, D. M., N. MOLOMUT and A. HABER: *Science* **112**, 335 (1950). — ¹⁷ CREDITOR, M. C., M. BEVANS, W. L. MUNDY and C. RAGAN: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 245 (1950). — ¹⁸ HOWES, E. L., C. M. PLOTZ, J. W. BLUNT and C. RAGAN: *Surgery* **28**, 177 (1950). — ¹⁹ ROBERTS, S., and A. WHITE: *Federation Proc.* **9**, 220 (1950). — ²⁰ WENT, S., u. K. LISSAK: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **182**, 509 (1936). — ²¹ HACKEL, D. B., A. G. POSTFOLIO and T. D. KIMNEY: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 458 (1950). — ²² FEINBERG, S. M., T. B. DANNENBERG and S. MALKIEL: *J. Allergy* **22**, 195 (1951). — ²³ BERTHRONG, M., A. R. RICH and C. P. GRIFFITH: *Bull. Hopkins Hosp.* **87**, 549 (1950). — ²⁴ CAREY, R. A., A. M. G. HARVEY, J. E. HOWARD and P. W. WAGLEY: *Bull. Hopkins Hosp.* **87**, 354 (1950). — ²⁵ CAREY, R. A., a. al: *Bull. Hopkins Hosp.* **87**, 387 (1950). — ²⁶ DWORETSKY, M., C. F. CODE and G. M. HIGGINS: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **75**, 201 (1950). — ²⁷ MALKIEL, S.: *J. of Immun.* **66**, 379 (1950). — ²⁸ DONGHERTY, T. F., J. H. CHASE and H. WHITE: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **58**, 135 (1945). — ²⁹ FISCHER, E. E., M. LEMAY and E. A. KABAT: *J. of Immun.* **61**, 89 (1949). — ³⁰ BJØRNEBOE, M., E. E. FISCHER and H. C. STOERK: *J. of Exper. Med.* **93**, 37 (1951). — ³¹ HOWARD, E., A. MCGEEHEE HARVEY, R. A. CAREY and W. L. WINKENWERDER: *J. Amer. Med. Assoc.* **144**, 1347 (1950). — ³² JAROS, S. H.: *Ann. Allergy* **9**, 133 (1951). — ³³ v. SALLMANN, L., I. S. JONES, R. L. WIGGINS u. B. D. LOCKE: *Wien. Klin. Wschr.* **63**, 684 (1951). — ³⁴ FRIEBEL, H.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, im Druck. — ³⁵ TAUBENHAUS, M., and G. D. AMROMIN: *J. Labor. a. Clin. Med.* **36**, 7 (1950). — ³⁶ FRIEBEL, H.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* im Druck.

Dr. HANS FRIEBEL, Bonn, Reuterstr. 2b, Pharmakol. Institut.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. SCHULEMANN).

Über den Einfluß von Cortison auf die Infektabwehr.

(Versuche an trypanosomenkranken Mäusen.)

Von
HANS FRIEBEL.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Juni 1952.)

Der Verlauf von Infektionskrankheiten wird durch eine Behandlung mit Cortison nachhaltig beeinflußt. Cortison hemmt nach Angaben der Literatur¹ „Abwehrfunktionen“ des Wirtes. Über die Einzelheiten dieser Vorgänge werden sehr unterschiedliche Ansichten geäußert. Zur Frage der Phagocytose haben wir in einer vorausgehenden Arbeit Stellung genommen und nachgewiesen, daß Cortison die Aufnahmebereitschaft der Makrophagen für Fremdkörper (entgegen der Ansicht von SPAIN und Mitarb.²) nicht beeinträchtigt. In diesem zweiten Beitrag werden wir über den Einfluß des Cortisons auf die Bildung spezifischer Abwehrstoffe, über reparative Vorgänge und über die Mobilisierung sessiler Makrophagen berichten.

Als Arbeitsmodell verwandten wir die experimentelle Trypanosomeninfektion der Maus. Die Versuchstiere wurden entweder mit *Trypanosoma evansi* oder mit *Trypanosoma cruzi* infiziert. *Tryp. evansi* hält sich ausschließlich in Körperflüssigkeiten auf, *Tryp. cruzi* befällt Zellen des RES und erscheint im Laufe seiner Entwicklung im Warmblüter nur vorübergehend im Blut. Die Infektion mit *Tryp. evansi* läßt sich so gestalten, daß die Vermehrung der Parasiten im Wirt wie in einem optimalen Kulturmedium verläuft. Geringfügige Abweichungen von diesem Verlauf lassen sich als Folge prophylaktisch oder therapeutisch angewandter Maßnahmen erkennen und auswerten. Wir haben an anderer Stelle darüber berichtet³. Der Verlauf der *Trypanosoma cruzi*-Infektion läßt sich nicht genau verfolgen, da die Parasitenzahlen im peripheren Blut keinen absoluten Maßstab für das Ausmaß des Gewebsebefalls darstellen. Aber auch hier kann man mit der Hilfe der Zählung von Parasiten im Blut der Maus und der histologischen Untersuchung des Sektionsmaterials zu differenzierten Ergebnissen über den Krankheitsverlauf und seiner Beeinflussung durch Cortison kommen.

Methodik.

Der Trypanosoma-evansi-Stamm wurde als reine Linie aus einem alten Laboratoriumsstamm der Farbwerke „Bayer“, W.-Elberfeld, aufgezogen. Seine Virulenz entspricht der des Ausgangsstammes, sie hat sich während der einjährigen Beobachtung nicht verändert. Der Stamm wird ausschließlich in Mäusen weitergeführt. Der Tryp.-cruzi-Stamm, den wir ebenfalls aus dem „Bayer-Werk“, Elberfeld, erhielten, wurde von REICHENOW 1926 in Brasilien isoliert. Über seine pathogenen Eigenschaften berichtet HAUSCHKA⁴ ausführlich. Auch diese Trypanosomen werden ausschließlich von Maus zu Maus übertragen.

Die Mäuse werden einem im Institut gehaltenen Inzuchtstamm entnommen. Wir verwandten möglichst Bruder-Schwester-Tiere im Gewicht von 20–25 g und im Alter von 8 Wochen. Die Tiere erhielten bei der Aufzucht keine besondere Diät. Während der Versuchsdauer wurden sie mit Hafer und Wasser gefüttert.

Die Technik der Parasitenübertragung und der Parasitenzählung ist für Tryp. evansi von uns bereits beschrieben worden³. Beim Arbeiten mit Tryp. cruzi haben wir die gleichen Regeln eingehalten. Die Inoculation erfolgte immer subcutan.

Das Cortison verdanken wir der CIBA A. G., Wehr/Baden; wir verwandten die handelsübliche Kristallsuspension. Die jeweils benötigte Dosis wurde auf ein Volumen von 0,05 cm³ Flüssigkeit verdünnt und subcutan injiziert.

Trypanosomenvaccine aus Tryp. evansi wurde aus dem Blut von Mäusen hergestellt, die im Kubikzentimeter mehr als 500 000 Trypanosomen hatten. Die Tiere wurden in leichter Äthernarkose entblutet. Das Blut von 5 Mäusen, in ca. 50 cm³ Lockelösung aufgenommen, bei höchstens 3000 Umdrehungen 3 min lang zentrifugiert, wurde in Blutkörperchen und überstehende Flüssigkeit mit der Hauptmenge der Trypanosomen getrennt. Die abpipettierte parasitenhaltige Flüssigkeit zentrifugierten wir erneut bei 3000 Umdrehungen 45 min lang. Die jetzt überstehende Flüssigkeit wurde verworfen, der weiße aus Parasiten bestehende Bodensatz mit Lockelösung aufgeschüttelt und auf ein Volumen von 3 cm³ gebracht. Anschließend wenigstens 2 tägige Aufbewahrung im Eisschrank. Kein Konservierungsmittel. Vor der ersten Injektion mikroskopische Kontrolle zum Ausschluß noch lebender Trypanosomen. Die Vaccine wurde für jede Tierserie frisch zubereitet. Die Vaccinierung erfolgte an 5 aufeinanderfolgenden Tagen durch subcutane Injektion von je 0,2 cm³.

Bei der Sektion getöteter oder gestorbener Tiere wurde das Milzgewicht festgestellt. Zur histologischen Untersuchung entnahmen wir in der Regel Leber, Milz, Niere, Lunge, Herz, Lymphknoten und Muskulatur vom Oberschenkel. Vereinzelt wurde auch das Gehirn, Nebennieren und Pankreas untersucht. Die Fixierung erfolgte in Susa, die Einbettung in Cremolan 30 der Bad. Anilin und Soda-Fabrik, die Färbung nach GIEMSA in der Modifikation nach SCHULEMANN⁵.

Ergebnisse.

A. Krankheitsverlauf bei unbehandelten und bei vaccinebehandelten Mäusen nach der Infizierung mit Tryp. evansi.

a) Mäuse, die mit 1000 Trypanosomen infiziert wurden, starben am 5. Tag nach der Infektion; bei der Übertragung von 1 000 000 Trypanosomen schon am 3. Tag. In beiden Fällen kam es zu einem kontinuierlichen Ansteigen der Parasitenzahlen im Blut bis über 1 000 000 im Kubikzentimeter. An Abb. 1 sind die Parasitenzahlen in halblogarithmischer Darstellung 48, 72, 96 Std nach der Inokulierung von 1000 Trypanosomen dargestellt.

b) Mäuse, die vor der Infizierung mit *Trypanosomenvaccine sensibilisiert* worden waren, reagierten individuell verschiedenartig. Erfolgte die Parasitenübertragung zur Zeit der größten Immunität, ca. 4 Wochen nach Beginn der Vaccinebehandlung, so verlief bei einzelnen Tieren der Infekt dennoch wie bei Ungeschützten, andere überwandten die Krankheit, selbst wenn man vorübergehend Parasiten im Blut nachweisen konnte. Die meisten Versuchstiere starben nach einem mehr oder minder verzögerten Krankheitsverlauf. Abb. 2 gibt diese verschiedenartigen Verlaufsformen bei einer Gruppe von 9 mit Vaccine behandelten Mäusen

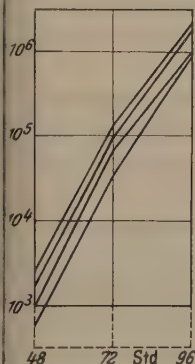


Abb. 1.

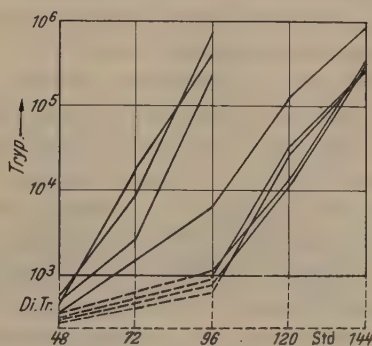


Abb. 2.

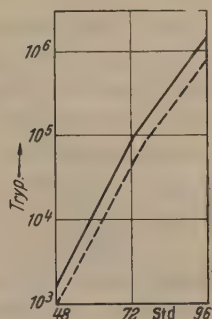


Abb. 3.

Abb. 1. Anstieg der Parasitenzahlen in Kubikmillimeter Blut bei 4 Mäusen, die mit je 1000 *Tryp. evansi* infiziert wurden. Die Parasitenvermehrung verläuft bei allen Tieren gleichförmig.

Abb. 2. Anstieg der Parasitenzahlen im Kubikmillimeter Blut bei 9 Mäusen, die 4 Wochen vor der Infizierung mit 1000 *Tryp. evansi* *Trypanosomenvaccine* erhalten hatten. Die Parasitenvermehrung ist zum Teil verzögert, bei 1 Maus geht die Infektion nicht an.

Abb. 3. Anstieg der Parasitenzahlen im Kubikmillimeter Blut nach der Infizierung mit 1300 *Tryp. evansi* bei unbehandelten Mäusen (ausgezogene Linie) und mit Cortison behandelten Mäusen (gestrichelte Linie). Mittelwert von jeweils 4 bzw. 6 Mäusen. Die Cortisonbehandlung hat keinen Einfluß auf die Vermehrung der Parasiten.

wieder. Die Tiere wurden mit 1000 *Trypanosomen* infiziert. Bei einer dieser Mäuse fanden wir während der Beobachtungsperiode von 20 Tagen keine *Trypanosomen* im Blut. Sie blieb auch weiterhin gesund. Bei allen Tieren wirkte sich der durch die Vaccinebehandlung hervorgerufene Schutz im wesentlichen im Anfangsstadium der Erkrankung aus.

B. Krankheitsverlauf bei unbehandelten und bei vaccinebehandelten Mäusen nach der Infizierung mit *Tryp. evansi*. Die Versuchstiere wurden mit Cortison behandelt.

a) 6 Mäuse erhielten 3 Tage lang täglich 5 mg/20 g Cortison und wurden anschließend mit 1300 *Trypanosomen* infiziert. Eine Kontrollserie von 4 Mäusen erhielt an Stelle von Cortison eine entsprechende Menge Locke-Lösung, wurde sonst aber gleich behandelt.

In beiden Gruppen verlief die Erkrankung gleich schnell und schwer. An Abb. 3 sind die Mittelwerte der Parasitenzahlen im Blut der Cortison-

und Kontrollgruppe nach 48, 72, 96 Std dargestellt. Alle Tiere sind am 5. Tag nach der Infektion gestorben, bzw. moribund getötet worden. Cortison hatte demnach bei Tieren, denen spezifische Abwehrkräfte fehlten, keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf.

b) Mit *vaccinebehandelten* Mäusen haben wir 2 verschiedene Versuche gemacht:

1. Mäuse, die in der üblichen Weise 4 Wochen vor der Trypanosomenübertragung mit Vaccine behandelt worden waren, wurden innerhalb von 3 Tagen unmittelbar vor der Inokulierung von 1000 Trypanosomen mit 6 mg Cortison behandelt. Auf diese Weise kam eine relativ hohe Cortisondosis kurzfristig in einem Organismus zur Wirkung, der seinen Abwehrmechanismus bereits aufgebaut hatte.

2. Die Cortison- und Vaccinebehandlung wurde zusammengelegt. Wir gaben den Tieren zunächst 3 Tage lang Cortison, dann Vaccine und Cortison zusammen und dann noch 12 weitere Tage nach Abschluß der Vaccinebehandlung ausschließlich Cortison, insgesamt aber nur die geringe Dosis von 1,5 mg. 20 Tage nach Beendigung der Cortisonbehandlung erfolgte die Übertragung von 1000000 Trypanosomen.

Die unter b) beschriebenen 2 Versuchsreihen haben ein Ergebnis gemeinsam. Cortison beschleunigt bei vielen der mit Vaccine behandelten Tiere den Krankheitsverlauf. Das Ausmaß dieser Beschleunigung läßt sich nur schätzen, da die einzelnen Tiere schon auf die Vaccinebehandlung hin unterschiedlich reagieren. Vergleicht man aber die Ergebnisse beider Gruppen miteinander, so zeigt sich recht deutlich, daß in der 2. Gruppe trotz der stärkeren Infizierung und geringen Cortisongaben die größere Differenz in der Überlebenszeit zwischen behandelten und unbehandelten Mäusen sichtbar wird. In der 1. Gruppe, d. h. nach der kurzdauernden hochdosierten Cortisongabe unmittelbar vor der Infizierung, starben von 10 mit Cortison behandelten Mäusen 5 zur üblichen Absterbezeit nicht vaccinierten Mäuse, bei 4 Tieren kam es zur Verzögerung des Krankheitsverlaufes und 1 Tier überlebte. Von 9 Kontrollmäusen, die kein Cortison erhielten, starben 3 zur normalen Zeit. Bei 5 kam es zum verzögerten Krankheitsverlauf, 1 Tier überlebte. Beachtenswert ist die Tatsache, daß die hohe Cortisongabe (6 mg) einerseits zu einer erheblichen Reduktion des Milzgewichtes auf 66,5 mg an Stelle von 381 mg (Durchschnittswerte) führte, daß sie andererseits eine nur mäßige Verminderung des Vaccineschutzes bedingte (Tab. 1). Demgegenüber fanden wir in der 2. Gruppe bei viel geringeren und verzettelten Cortisongaben (insgesamt 1,5 mg), bei geringerer Wirkung auf das Milzgewicht (301 gegenüber 391 mg) und bei Infizierung mit 1000000 Trypanosomen an Stelle von 1000 Trypanosomen im 1. Versuch, einen deutlichen Effekt. Bei den nicht mit Cortison behandelten Tieren verlängerte der Vaccineschutz bei 4 von 9 Mäusen das Leben. Demgegenüber

führte die Cortisonbehandlung dazu, daß nur bei 1 Tier von 10 Mäusen eine Verlängerung der Überlebenszeit um 1 Tag eintrat (Tab. 2).

Tabelle 1. *Der Einfluß von Cortison auf den Krankheitsverlauf bei vaccinebehandelten Mäusen.*

Stunden nach Infektion	Dicker Tropfen		Tryp. im Kubikmillimeter Blut				Gestorben
	neg.	pos.	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	
48	4	6					
	6	3					
72	Ø	4	3	3			
	4	1	3	1			
96	1	Ø	1	3	4		1
	1	4	1	Ø	3		Ø
120	Ø	1		Ø	2	2	5
	1	Ø		4	1	Ø	3
144	1				Ø		9
	1				5		3

Infizierung mit 1000 Tryp. evansi; Cortison, 6 mg kurz vor der Infizierung. Die obere Zahl in jedem Kästchen gibt cortisonbehandelte Mäuse, die untere Zahl unbehandelte Kontrolltiere an: Mäßige Beschleunigung der Parasitenvermehrung und Absterbezeit durch Cortison.

Tabelle 2. *Der Einfluß von Cortison auf den Krankheitsverlauf bei vaccinebehandelten Mäusen.*

Stunden nach Infektion	Dicker Tropfen		Tryp. im Kubikmillimeter Blut				Gestorben
	neg.	pos.	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	
24	Ø		5	5			
	3		4	2			
48	Ø		Ø	1	9		
	2		1	Ø	6		
72		Ø		Ø	1	Ø	9
		1		2	Ø	1	5
96					1	Ø	9
					2	1	6
120							10
							9

Infizierung mit 1000000 Tryp. evansi; Cortison, 1,5 mg zur Zeit der Vaccinebehandlung: Die Beschleunigung der Parasitenvermehrung und Absterbezeit ist ausgeprägter als im vorhergehenden Versuch.

Faßt man die bei der *Trypanosoma evansi*-Infektion gewonnenen Ergebnisse zusammen, so ergibt sich, daß Cortison auf den normalen Krankheitsverlauf in der Maus keinen Einfluß hat. Immunisiert man die Mäuse vor ihrer Infizierung mit Trypanosomenvaccine, dann verändert Cortison den Krankheitsverlauf, indem es dem vaccinebedingten Schutz

entgegenwirkt. Die Cortisonwirkung ist deutlich, wenn das Cortison schon zur Zeit der Vaccinebehandlung verabreicht wird, sie ist schwach, wenn sie erst nach Abschluß der Immunisierung und im Zusammenhang mit der Infizierung erfolgt.

Histologische Befunde.

Bei der Beschreibung beschränken wir uns auf Veränderungen, die in der Leber auftreten. Die Organe wurden den Mäusen 6 Std bis 3 Tage nach der Infizierung entnommen, in Ausnahmefällen (nach Trypanblaubehandlung) bis zu 7 Tagen nach der Infizierung. Bei Tieren, die kein Cortison erhalten hatten, kam es zunehmend zum Anschwellen der mesenchymalen Zellen in der Leber. Aus dem Sinus wanderten Makrophagen in die Lebervenen ein. Das Gefäßendothel größerer und kleinerer Lebervenen oder Portagefäße beteiligte sich an der Mobilisierung nicht. Im Lumen der Gefäße traten die Makrophagen immer nur einzeln, in ausgereiftem Zustand und gut gefärbt auf. Trypanblaubehandlung, die eine Verlängerung der Erkrankung um einige Tage bedingt, veränderte dieses Bild kaum. Nach der Cortisonbehandlung traten histiocytoide Zellen in den Gefäßlumen in Massen auf. Zum Teil blieben sie dort zusammenhängend liegen. Endothelien aus den Lebervenen und kleinen Portagefäßen rundeten sich ab und wanderten ab. An vielen Stellen kam es zum Verlust des Endothels. Ein großer Teil der mobilisierten Zellen hatte eine schlechte Kern- und Plasmafärbbarkeit, die Zellen machten zum Teil einen unausgereiften (minderwertigen) Eindruck. Ihre Phagocytosefähigkeit für rote Blutkörperchen und Trypanblau war aber erhalten. Trypanosomen waren weder von den Makrophagen unbehandelter noch Cortison-behandelter Mäuse aufgenommen worden.

Histologisch ließ sich demnach erkennen, daß es während der Erkrankung an *Tryp. evansi* zu einer reaktiven Retikulose kommt, die sich in der Leber durch die Mobilisierung sessiler Makrophagen und vermehrte Teilung retikulärer Zellelemente äußert. Nach Cortison kommt es zu einer sehr wesentlichen Modifizierung dieses Vorganges. Einerseits erfährt die Loslösung sessiler Zellen eine Verstärkung, so daß nicht nur unreife Zellen, sondern auch solche, die schon weitgehend für anderweitige Aufgaben differenziert sind (Endothelzellen), zu wandernden Makrophagen umgewandelt werden. Andererseits bleibt die Regeneration an der Stelle losgelöster Zellen aus, so daß es zu Defekten an der Innenauskleidung von Gefäßen kommt.

Der Verlauf der *Trypanosoma cruzi*-Infektion der Maus.

Normaler Krankheitsverlauf.

Nach der Parasitenübertragung dringen die Trypanosomen in Gewebszellen ein, verwandeln sich dort in *Leishmania*-formen und reifen dann wieder zu schlanken Trypanosomen aus, die zum Teil im Blut erscheinen¹⁴.

Nach unseren Erfahrungen ließen sie sich erstmalig am 6.—8. Tag nach der Infektion im „Dickem Tropfen“ nachweisen. Für den Zeitpunkt ihres ersten Auftretens war es gleichgültig, ob 1000 oder 200000 Trypanosomen übertragen werden. Nach dem 6. Tag stiegen die Parasitenzahlen weiter an und überschritten in relativer Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Parasiten, bei 100000 Parasiten am 8.—10. Tag, bei 1000 Parasiten bis zum 13. Tag, die Zahl von 1000 im Kubikmillimeter Blut. Der Anstieg erfolgt demnach langsamer als bei der Infektion mit *Tryp. evansi*; mehr als 100000 Trypanosomen im Kubikmillimeter wurden bei normalem Krankheitsverlauf selten beobachtet. Am 13. oder 14. Tag nach der Infektion war die größte Zahl erreicht, und es kam anschließend zum Absturz auf kleinere Werte. Diese blieben einige Tage bestehen, bis in den meisten Fällen kurz vor dem Tode der Tiere (zwischen dem 13. bis ca. 30. Tag) ein 2. Anstieg erfolgte. Ganz vereinzelt kam es bei älteren weiblichen Tieren zur Ausheilung nach langer Krankheitsdauer.

Im ganzen verhielten sich in einer Gruppe gleichartig behandelter Mäuse die Parasitenzahlen nicht so übereinstimmend wie bei der *Trypanosoma evansi*-Infektion. Je länger die Erkrankung dauerte, um so stärker bildeten sich individuell verschiedenartige Verlaufsformen aus. Tiere, die mit kleinen Trypanosomenmengen infiziert worden waren (ca. 1000 *Tryp.*), überlebten länger als stark infizierte Tiere (ca. 100000 *Tryp.*).

B. Der Krankheitsverlauf unter dem Einfluß von Cortison.

Der Einfluß von Cortison auf den normalen Krankheitsverlauf wurde in 5 Versuchsserien studiert. Die Tiere erhielten 3 Tage lang vor der Parasitenübertragung und dann fortlaufend während der ganzen Krankheitsdauer täglich 1mal Cortison. Die Dosierung wurde von Serie zu Serie abgestuft, so daß zunächst 26—28 mg, dann 16—20 mg bei Übertragung von 1000 Trypanosomen, dann 18 mg bei Übertragung von 191500 Trypanosomen, dann 7 mg und endlich 1,5 mg bei der Übertragung von 1000 Trypanosomen insgesamt verabreicht wurden. Beim Vergleich der Parasitenzahlen im Blut von cortisonbehandelten und unbehandelten Mäusen zeigte sich in jeder Serie, daß der Zeitpunkt des ersten Auftretens von Trypanosomen durch Cortison nicht beeinflusst wird. Die Zahl der im Blute befindlichen Parasiten war bis zum 9. oder 10. Tag nach der Infizierung in der cortisonbehandelten und in der Kontrollgruppe gleich. Dann aber waren bei den cortisonbehandelten Mäusen mehr Parasiten nachweisbar, und die cortisonbehandelten Tiere starben früher, soweit sie nicht vorzeitig zur histologischen Untersuchung getötet wurden. In Tab. 3—7 sind die Parasitenzahlen im Blut und die Absterbezeit bzw. die Sektion eingetragen.

Tabelle 3. *Der Einfluß von Cortison auf den Krankheitsverlauf bei Mäusen, die mit Tryp. cruzi infiziert wurden.*

Tag nach Infektion	Dicker Tropfen pos.				Gestorben
	neg.	1/50	1/10	1/1	
6.	3 2	1 3	1 Ø		
7.			4 4	1 1	
8.			3 2	1 3	
11.				2 5	3 Ø
12.				Ø 5	5 Ø

Infiziert mit 21000 Tryp. Cortison 26—28 mg.

Die obere Zahl in jedem Kästchen gibt die Anzahl der cortisonbehandelten Tiere, die untere Zahl die der unbehandelten Mäuse an. Dickumrandet wurden die Ergebnisse, bei denen die durch Cortison bedingte Beschleunigung der Krankheit sichtbar wird.

Tabelle 4. *Der Einfluß von Cortison auf den Krankheitsverlauf bei Mäusen, die mit Tryp. cruzi infiziert wurden.*

Tag nach Infektion	Dicker Tropfen		Tryp. im Kubikmillimeter			Gestorben	Getötet
	neg.	pos.	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵		
8.		5 5					
9.		5 5					
10.		3 4	1 1	1 Ø			
11.		3 4					2 1
12.		Ø 2	Ø 1	2 1		1 Ø	
13.		Ø 1	Ø 1	2 2		1 Ø	
16.				Ø 3		3 1	

Infiziert mit 191000 Tryp. Cortison 18 mg.

Bei Mäusen, die mit Tryp. cruzi infiziert sind, führt demnach Cortison zum Auftreten höherer Parasitenzahlen im Blut und zum früheren Tod des Wirtes. Die Cortisonwirkung wird regelmäßig am 10. bzw. 11. Tag nach der Infizierung zum erstenmal sichtbar.

Tabelle 5. Der Einfluß von Cortison auf den Krankheitsverlauf bei Mäusen, die mit *Tryp. cruzi* infiziert wurden.

Tag nach Infektion	Dicker Tropfen		Tryp. im Kubikmillimeter			Gestorben	Getötet
	neg.	pos.	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵		
8.	5						
	5						
9.	5	∅					
	2	3					
10.	3	1				1	
	1	4				∅	
11.		4				1	
		5				∅	
13.		3	∅	∅		2	
		2	2	1		∅	
15.			2	∅		2	1
			2	2		∅	1
17.			∅	2		2	
			1	2		∅	1
19.			∅	∅		3	1
			1	1		1	

Infiziert mit 1000 Tryp. Cortison 16—20 mg.

Tabelle 6. Der Einfluß von Cortison auf den Krankheitsverlauf bei Mäusen, die mit *Tryp. cruzi* infiziert wurden.

Tag nach Infektion	Dicker Tropfen		Tryp. im Kubikmillimeter			Gestorben	Getötet
	neg.	pos.	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵		
7.		10					
		8					
8.		1	9				
		1	7				
11.			1	8			
			4	4			
12.							10
							8

Infiziert mit 125 000 Tryp. Cortison 7 mg.

Histologische Befunde.

A. Trypanosomenbesiedlung der unbehandelten Maus.

a) Das histologische Material stammt von Mäusen, die am 12. Tag nach der Infizierung mit *Tryp. cruzi* getötet wurden. Leishmaniaformen fanden wir einzeln oder in Gruppen in den Histiocyten des Bindegewebes

Tabelle 7. Der Einfluß von Cortison auf den Krankheitsverlauf bei Mäusen, die mit *Tryp. cruzi* infiziert wurden.

Tag nach Infektion	Dicker Tropfen		Tryp. im Kubikmillimeter			Gestorben	Getötet
	neg.	pos.	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵		
6.		8	2				
		10	Ø				
8.		3	7				
		Ø	10				
9.		1	8	1			
		Ø	9	1			
10.			2	8			
			8	2			
11.			Ø	9	1		10
			1	9	Ø		10

Infiziert mit 148000 Tryp. Cortison 1,5 mg.

(z. B. in der Nierenkapsel, im subcutanen Gewebe, in der Umgebung größerer Gefäße). Extracellulär kamen Leishmaniaformen in „Lochbildungen“ an Stellen von abgestorbenen Zellen vor. Schlanke Formen traten dort, wo das Gewebe massiv befallen war, außerhalb der Gefäße in der Intercellularsubstanz auf, bevorzugt in der Nähe von zerfallenen parasitenhaltigen Zellen. Auch im Extremitätenmuskel fanden wir viele Gewebsformen; sie lagen wie im Bindegewebe immer in den Zellen des RES. Niemals haben wir gefunden, daß z. B. eine Zelle des Sarkoplasmas Trypanosomen enthielt. Die Zahl der Leishmaniaformen, die in den einzelnen Zellen im Muskel gefunden wurden, war im Muskel wesentlich geringer als in den Zellen des Bindegewebes. In der Milz fanden wir nur vereinzelt in Milzhistiocyten Leishmaniaformen (Abb. 4); in der Leber waren sie noch seltener; in der Niere kamen sie ausschließlich in dem umgebenden Bindegewebe größerer Gefäße vor. Auch in der Lunge kamen sie nur im Gefäßbindegewebe von großen nahe dem Hilus gelegenen Blutleitern vor. Lymphknoten, Herz und Gehirn waren parasitenfrei. In allen befallenen Organen waren es ausschließlich Zellen des RES, welche Leishmaniaformen enthielten.

b) *Trypanosomenbesiedlung der mit Cortison behandelten Maus*: Bei Tieren, die mit Cortison behandelt worden waren, konnte man im großen und ganzen eine ähnliche Verteilung der Parasiten wie bei unbehandelten Tieren beobachten. Sie waren aber stellenweise so zahlreich, daß es im Bindegewebe an manchen Stellen zu ausgedehntem Zellzerfall, an anderen zu einer extremen Anhäufung von parasitenhaltigen Nestern

gekommen war. Aber nicht nur die Zahl der parasitenbefallenen Zellen, auch der Reifezustand der Parasiten in den Zellen war anders als bei unbehandelten Mäusen. In vielen Zellen hatten die Parasiten nicht mehr die rundliche Leishmaniaform, sondern waren schon gestreckt, wurmförmig, wie kurz vor dem Auschwärmen. Bei cortisonbehandelten Tieren waren auch Milz, Leber und Nieren stark befallen. In der Milz konnte man parasitenhaltige Zellen im ganzen Gebiet der roten Pulpa, zum Teil auch in den Randgebieten der MALPIGHISCHEN Körperchen finden (Abb. 5). In der Leber bevorzugten sie die randnahen Gebiete. In der Niere traten sie im Gefäßbindegewebe intracellulär, daneben aber andere extracellulär in den Spalten zwischen den Parenchymzellen der Tubuli contorti auf. Sie stammten offensichtlich aus den gefäßnahen Herden und wanderten zu den Capillarendothelien hin. In der Lunge fanden wir gegenüber unbehandelten Tieren vereinzelt freie Leishmaniaformen in den Lungencapillaren. In den Randsinus der Lymphknoten fanden sich zahlreiche trypanosomenhaltige Histiocyten. Herz und Gehirn waren parasitenfrei.

Cortison hatte demnach zu einer erheblichen Vermehrung der intracellulären Trypanosomen geführt, wobei eine größere Zahl von Zellen befallen worden war, die einzelnen Zellen durchschnittlich mehr Trypanosomen enthielten und der Anteil der ausgereiften Formen größer geworden war. Einzelne Organe des Wirtes, besonders Milz und Leber, die bei den Kontrollen einen schwachen Parasitenbefall hatten, waren nach Cortison stärker befallen.

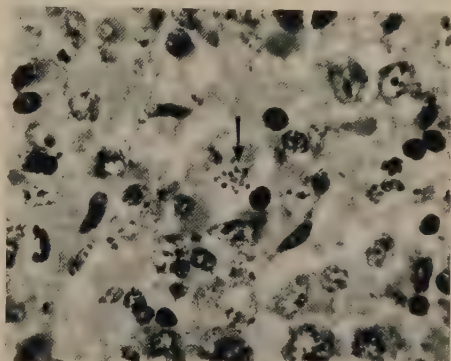


Abb. 4. Leishmaniaformen von *Tryp. cruzi* in der Milz einer unbehandelten Maus (Pfeil). Trypanosomenarme Cyste. 11. Krankheitstag.

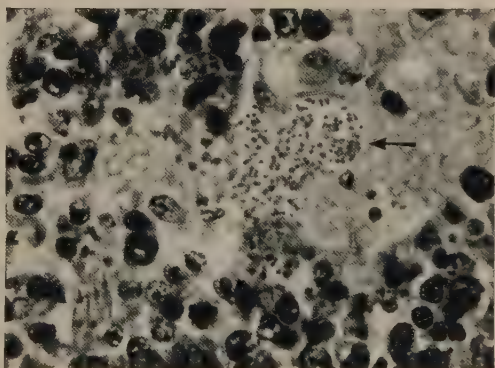


Abb. 5. Leishmaniaformen von *Tryp. cruzi* in der Milz einer mit Cortison behandelten Maus (Pfeil). Parasitenreiche Cyste. Weite zellarme Sinus. 11. Krankheitstag.

B. Gewebsreaktionen bei unbehandelten Mäusen.

a) Die Gewebsreaktion des Wirtsorganismus war bei den unbehandelten wie auch bei den cortisonbehandelten Mäusen in der Umgebung der parasitenhaltigen Zellen gering. Entzündliche Erscheinungen traten bei den Kontrolltieren erst in Erscheinung, wenn die Parasiten ihre Wirtszelle zerstört hatten und ausgeschwärmt waren. Cortison dämpfte auch diese geringe Reaktion.

Auffallender war die reaktive RetikULOse, die unabhängig von der Lokalisation der Parasiten auftrat und sich bei allen unbehandelten

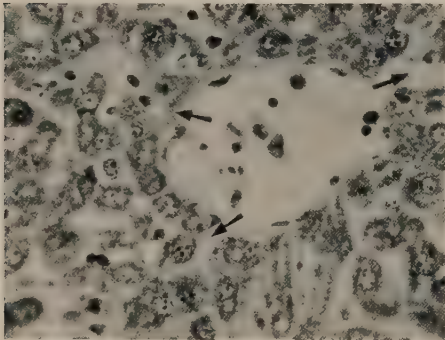


Abb. 6. Zentralvene aus der Lebereiner Trypanosomenmaus. Im Gefäßlumen einige Makrophagen, die aus den erweiterten Sinus zugewandert sind (Pfeil).

Tieren vor allem in der *Leber* gut beobachten ließ. In den capillaren Lebersinus traten zahlreiche Wanderzellen auf. Es kam zur Verbreiterung der Sinus in der Nähe der Zentralvenen. Die Einmündungsstellen dieser Sinus in die Zentralvenen waren an einzelnen Stellen deltaförmig erweitert; die Endothelauskleidung der Venen fehlte an solchen Stellen. Im Lumen der Venen hatten sich zahlreiche Makrophagen, meist monocytähnliche, an-

gesammelt (Abb. 6). Im periportalen Grundgewebe war es periadventitiell zur Sprossung von Zellen gekommen, unter denen sich zahlreiche stark basophile Zellen (Plasmazellen) befanden. In der Milz Wucherung der Keimzentren, helle Zellen mit geschwellenem Kern und vielfachen Teilungen; peripher und in die rote Pulpa eingelagert viele Plasmazellen. Die Sinusendothelien hatten zum Teil geschwollene Zellkerne, lockeres Plasma, Neigung sich abzulösen, doch war die Begrenzung der Sinus noch erhalten. Zahlreiche Milzmakrophagen. Vereinzelt Trümmerfelder im Pulparetikulum. Die Lungen waren im ganzen zellhaltiger als bei gesunden Tieren. Zahlreiche Makrophagen fanden sich in den Capillaren des Lungengewebes.

b) *Gewebsreaktionen bei cortisonbehandelten Mäusen.* Bei den Tieren, die Cortison erhalten hatten, hatten die kleinen Gefäße, vor allem die *Lebervenen*, zum Teil ihr Endothel völlig verloren, die Adventitiazellen waren geschwunden, das Blut bespülte unmittelbar die Leberzellbalken. Die periadventitiellen Zellanhäufungen im portalen Gewebe ließen zum Teil nur noch unreife und schon in Ablösung begriffene Zellen erkennen, in den Lumen der kleinen Gefäße waren die abgewanderten Zellen zu größeren Konglomeraten verbacken und verlegten an einzelnen Stellen

das Lumen kleinerer Venen so weit, daß nur noch wenige Erythrocyten Platz fanden, hindurchzuschlüpfen (Abb. 7 und 8). Die Makrophagen hatten meist sehr lockere helle Kerne, zum Teil war die Färbbarkeit sehr schlecht. Ihr Plasma enthielt große Vacuolen, war zum Teil blasig und zerfahren. Ihre Aufnahmebereitschaft für Trypanblau war keinesfalls geringer als die von Makrophagen unbehandelter Tiere. Eine ganze Anzahl dieser abgelösten Makrophagen enthielt einzelne *Leishmania*-formen.

In der *Milz*, die im ganzen auf einen Bruchteil ihrer sonstigen Größe reduziert war, fand sich relativ mehr rote als weiße Pulpa. Die Retikulumzellen fehlten fast ganz, die Zellkerne stellten sich zum Teil nur schattenhaft dar, zum Teil waren sie pyknotisch. Viele Trümmerbezirke, starke Erweiterung der Bluträume, keine Sinusendothelien. Die weiße Pulpa war scharf begrenzt, zellarm und enthielt keine Lymphocyten. Fast völliges Fehlen der Retikulumzellen. Zahlreiche Zellen mit stark basophilem Plasma und aufgeblähten Zellkernen. Zahlreiche basophile Riesenzellen.

In den kleinen *Venen des Bindegewebes* Verlust der Gefäßendothelien. Aufblähung der Endothelzellkerne in den Arteriolen. In der *Niere* ebenfalls Endothelverlust von adventitiellem Gewebe, so daß vereinzelt das Blut die Parenchymzellen umspülte (Abb. 10). In der *Lunge* hatte der Zellgehalt in den Capillaren zugenommen. Im *Herzen* keine gröbere morphologische Veränderung an den Endothelien oder am Endokard. Mehrfach war es zu Zerreißungen dieser Zellschichten gekommen, so daß Blut in die Muskulatur eindringen und zu örtlich begrenzten Nekrosen führen konnte (Abb. 9).

Im ganzen hat Cortison die Umwandlung von sessilen Zellen des Retikulums und Endothels in Wanderzellen beschleunigt. Gleichzeitig war

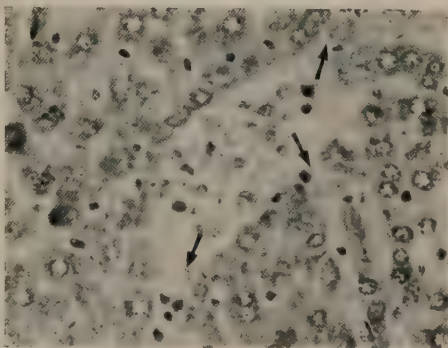


Abb. 7. Zentralvene aus der Leber einer Trypanosomenmaus. Das Tier wurde mit Cortison behandelt. Das Gefäßlumen ist weitgehend von zusammenhängenden Makrophagen ausgefüllt. Zahlreiche unreife Zellen. Ausgeweitete Sinus (Pfeile).

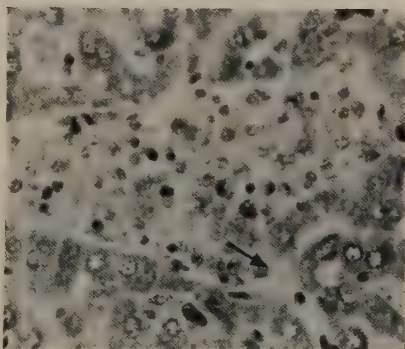


Abb. 8. Zentralvene aus der Leber einer mit Cortison behandelten Trypanosomenmaus. Text wie Abb. 7, 11. Krankheitstag.

die Ausbildung von Ersatzzellen unterblieben oder auf einer primitiveren Stufe abgebrochen worden zugunsten erneuter Mobilisierung. So waren Defektbildungen aufgetreten, die vor allem an den Wandungen kleinerer Venen und an allen Strukturelementen der Milz sichtbar wurden. Wo aber die Endothelzellen morphologisch nicht verändert wurden, z. B. im Herzen, wurde ihre funktionelle Minderwertigkeit am Beispiel ihrer erhöhten Zerreißbarkeit sichtbar.

Das Verhalten der Milz.

Das Durchschnittsgewicht der Milz beträgt bei unseren Mäusen (8 Wochen alt, ca. 20 g schwer) 192 mg (175—235 mg bei 6 Tieren).

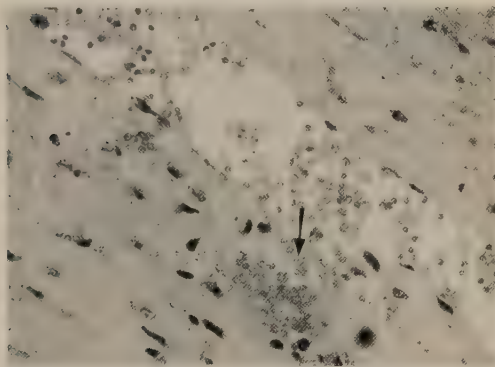


Abb. 9. Gefäßschäden nach Cortison bei der Trypanosomenmaus. Beim Pfeil ist es zum Zerreißen des Endothels und zur Blutung in den Muskel gekommen. 11. Krankheitstag.

Wurden die Tiere mit *Tryp. evansi* oder *Tryp. cruzi* infiziert, so kam es bis zum Tode zur Vergrößerung der Milz, die von Maus zu Maus unterschiedlich war und im Durchschnitt das Milzgewicht auf 241 mg (21 Tiere, 160—290 mg) erhöhte. Eine Steigerung des Milzgewichtes fanden wir, wenn die Tiere mit Vaccine behandelt und dann infiziert worden waren, oder wenn die Tiere während der Erkrankung Trypan-

blau erhalten hatten. Bei den vaccinierten Mäusen fanden wir im Durchschnitt 367 mg (280—647 mg, 22 Tiere), bei Mäusen, die 24 Std vor der Sektion Trypanblau erhalten hatten 358 mg (272—780 [!] mg, 18 Tiere).

Unter dem Einfluß von *Cortison* kam es regelmäßig zu einer erheblichen Verringerung des Milzgewichtes, die in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis stand. Wir fanden bei Tieren, die unmittelbar vor bzw. während der Infizierung Cortison erhalten hatten, nach 26—28 mg Cortison ein Milzgewicht von 36 mg (18 [!]-67 mg, 5 Tiere), nach 15—20 mg Cortison ein Milzgewicht von 42 mg (28—79 mg, 16 Tiere), nach 6—7 mg Cortison ein Milzgewicht von 77 mg (49—122 mg, 20 Tiere), nach 1,5 mg Cortison ein Milzgewicht von 153 mg (115—218 mg, 20 Tiere). Mäuse, denen wir ca. 20 Tage vor der Infizierung 1,5 mg Cortison gegeben hatten und die außerdem mit Vaccine behandelt worden waren, hatten Milzgewichte, die erheblich über dem Normalgewicht lagen. Wir fanden 268 mg (230—610 mg, 14 Tiere) (Abb. 11).

Demnach kommt es bei der Maus unter dem Einfluß der Erkrankung zu einer Vergrößerung der Milz. Bei Mäusen, die Vaccine oder Trypanblau erhalten haben, ist die Zunahme des Milzgewichtes noch stärker ausgeprägt. Cortison bewirkt in Abhängigkeit von der Dosis eine Senkung des Milzgewichtes bis weit unter normale Werte. Bei Mäusen, die mit Vaccine behandelt worden waren, verkleinerte Cortison ebenfalls die Milz, doch waren die Milzgewichte immer noch höher als bei infizierten Tieren, die unbehandelt geblieben waren. Das Milzgewicht kann bei cortisonbehandelten Tieren als Indicator für die Resorption von Cortison dienen. Das Gewicht der Milz gibt aber keinen Maßstab für die Leistungsfähigkeit der spezifischen Abwehrfunktion. Vgl. die Versuchsreihen B, b1 und 2, bei denen vaccinebehandelte Mäuse mit großen Milzen (301 mg) eine schlechtere Abwehrleistung zeigten als Mäuse mit kleinen Milzen (66,5 mg).

Besprechung der Ergebnisse.

Cortison hat auf die Vermehrung von Trypan evansi im Blut der Maus

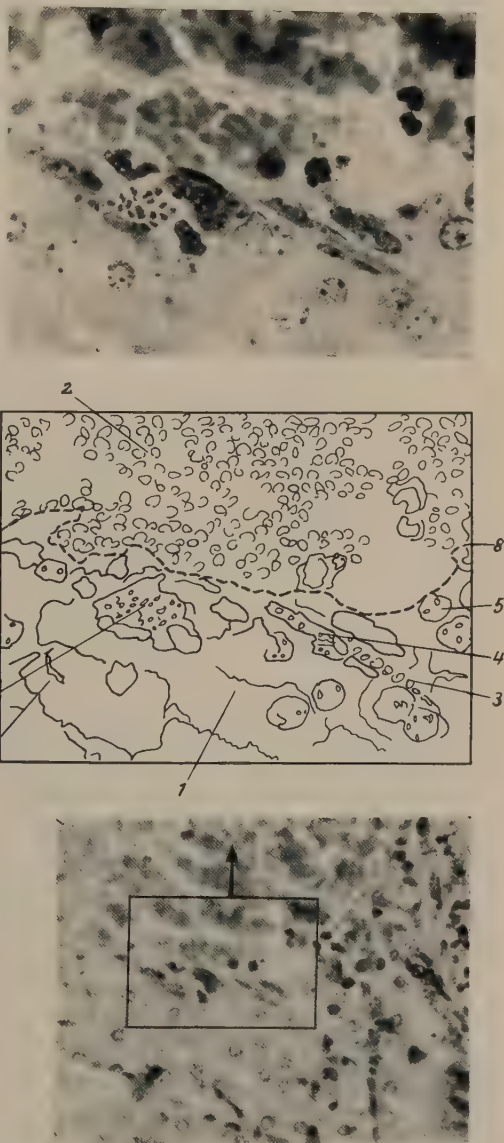


Abb. 10. Gefäßwandschäden nach Cortison. Ausschnitt aus einer Nierenvene, die ihr Endothel und Gefäßbindegewebe fast völlig verloren hat. Das Blut bespült unmittelbar Nierenparenchym.
1. Nierenparenchymzellen. 2. Gefäßinneres. 3. Capillare mit 4. zugehörigen Capillarendothelien.
5. Parenchymzellkern. 6. Trypanosomenhaltige Cyste, Leishmaniaformen. 7. Freier Parasit.
8. Grenzlinie zwischen Blut und Nierengewebe.

und ihre Überlebenszeit keinen Einfluß. Die Trypanosomen verhalten sich im Blut wie in einem optimalen Kulturmedium; der Wirtsorganismus kommt zu keiner wirksamen Abwehr. Demgegenüber befördert Cortison die Trypanosomenvermehrung bei Wirtstieren, die aktiv immunisiert worden sind und bei denen die Erkrankung langsamer verläuft. Wir schließen hieraus, daß Cortison die Virulenz der Parasiten nicht unmittelbar befördert, sondern spezifische Abwehrfunktionen des Wirtes hemmt. Der Angriffspunkt der Cortisonwirkung liegt also beim Wirt.

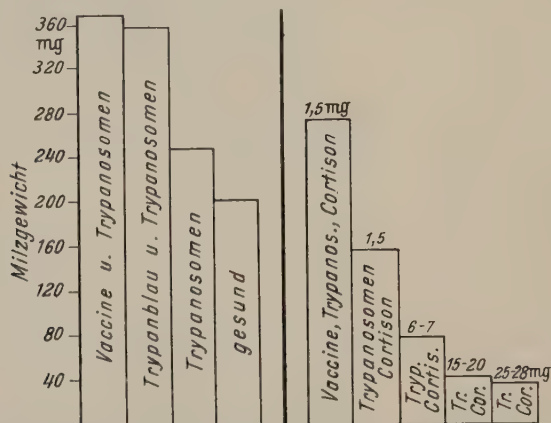


Abb. 11. Milzgewichte bei Mäusen, die (links vom Doppelstrich) kein Cortison erhalten haben und (rechts vom Doppelstrich) mit Cortison behandelt wurden.

Eine nähere Bestimmung des Angriffspunktes ergab sich daraus, daß Cortison die Abwehrfunktion stärker bremst, wenn es schon zur Zeit der Sensibilisierung und nicht erst im zeitlichen Zusammenhang mit der Infektion angewandt wird. Es hemmt die Antikörperproduktion, weniger den Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion.

Diese Ergebnisse finden ihre Bestätigung durch zahlreiche Befunde, die an anderen Studienobjekten erhoben wurden. TILLOTSON¹ fand, daß sich bei Kaninchen, die mit Pferdeserum sensibilisiert wurden, regelmäßig das Arthus-Phänomen auslösen ließ, wenn die Tiere nach der Sensibilisierung Cortison erhalten hatten. Es blieb aus, wenn die Tiere während der Sensibilisierung mit Cortison behandelt worden waren. Der Antikörpertiter im Blut verhielt sich gleichsinnig. ANTOPOLE und Mitarbeiter⁷ fanden, daß man bei Kaninchen die Antikörperbildung durch Salmonella O- oder H-Antigen fast föllig unterdrücken konnte, wenn man während der Immunisierung Cortison gibt. Bei Tieren mit abgeschlossener Immunkörperbildung kam es nach Cortison nur zu einer vorübergehenden Erniedrigung des Titers; und nur, wenn die Immunisierung weit zurück lag, erholte sich der Titer nicht wieder. BJØRNEBOE und Mitarbeiter⁸ fanden bei Kaninchen ein vermindertes Auftreten von zirkulierenden Pneumokokkenantikörpern, wenn Cortison während der Immunisierung gegeben worden war. KASS und Mitarbeiter⁸ fanden, daß die Absterbezeit von Mäusen, die mit Pneumokokken infiziert worden waren, durch Cortison nur geringfügig beschleunigt wurde. Dagegen starben vaccingeschützte

Mäuse nach Cortison schneller als die Vaccinekontrolltiere. Über den Verlust des Vaccineschutzes nach Cortison bei tuberkulösen Mäusen berichten SOLOTOROVSKI und Mitarbeiter¹⁰.

Die Wirkung der Cortisonbehandlung auf den Verlauf von Infektionskrankheiten hängt also in erster Linie mit einer Blockierung der spezifischen Antikörperbildung zusammen. Dieses Ergebnis unserer Versuche mit Tryp. evansi erleichtert das Verständnis für die anscheinend andersartigen Befunde mit Tryp. cruzi.

Auch hier treten im Blut der Wirtstiere nach der Latenzzeit von 6 Tagen Parasiten auf, und auch hier führt Cortison zunächst keine Änderung des Krankheitsverlaufs herbei. Ein Unterschied zwischen unbehandelten und den mit Cortison behandelten Mäusen zeigt sich erstmalig am 10. oder 11. Tage nach der Infektion. Von diesem Tage an haben die Cortisonmäuse regelmäßig weitaus mehr Trypanosomen im Blut, sie haben auch einen stärkeren Gewebsbefall. Wir schließen aus diesem Befund, daß die Erkrankung an Tryp. cruzi lange genug dauert, um eine Sensibilisierung der Maus gegen die Parasiten zu ermöglichen. Damit setzt eine Bremsung der vorher hemmungslosen Parasitenvermehrung ein. Bei den mit Cortison behandelten Tieren kommt diese Immunisierung nicht zustande, so daß die sonst klinisch sichtbarwerdende Bremsung des Krankheitsverlaufes ausbleibt. Da die Schnelligkeit der Antikörperbildung von der Menge des sensibilisierenden Fremdeiweißes relativ unabhängig ist, kommt es unabhängig von der Zahl der übertragenen Parasiten immer zum gleichen Zeitpunkt zum Sichtbarwerden der Cortisonwirkung.

Eine ähnliche Beobachtung wurde von SOLOTOROVSKI¹⁰ gemacht, der tuberkulöse Mäuse studierte. Er fand, daß bei Mäusen, die mit einem virulenten Stamm infiziert wurden und danach am 20. Tag starben, die Überlebenszeit durch Cortison kaum beeinflußt wurde. Infizierte er die Tiere dagegen mit einem weniger virulenten Stamm, so daß die Überlebenszeit 40 Tage betrug, so konnte Cortison die Überlebenszeit auf 24 Tage senken. Er nimmt an, daß Cortison seine Wirkung nur dort zeigt, wo der Wirt Immunkörper gegen den Infekt einsetzen kann. Auch tuberkulöse Meerschweinchen werden, wie aus den Versuchen von LE MAISTRE und TOMPSETT¹¹ hervorgeht, von der Cortisonbehandlung manchmal wenig beeinflußt. BLOCH und Mitarbeiter¹³ fanden aber bei länger dauernden Versuchen, daß Cortison eine Beschleunigung des Krankheitsverlaufes verursacht, wenn die Behandlung auf 24 Tage ausgedehnt wird. BLOCH und Mitarbeiter werden weniger virulente Tuberkelbacillen verwandt haben als LE MAISTRE und TOMPSETT. Die unterschiedliche Auswirkung der Cortisonbehandlung auf die Infektion mit Tryp. evansi einerseits und Tryp. cruzi andererseits bestätigt demnach noch einmal, daß der Schwerpunkt der Cortisonwirkung auf den Verlauf von Infektionskrankheiten in der Hemmung der Antikörperproduktion liegt.

Unabhängig hiervon wirkt sich die Cortisonbehandlung auf das Verhalten der Makrophagen ungünstig aus.

Nach der Infektion mit Tryp. evansi und mit Tryp. cruzi kommt es zur reaktiven Retikulo-Endotheliose, die an der Leber, an der Milz und

an den kleinen Venen des Bindegewebes zu tiefgreifenden Veränderungen führt. Zunächst werden die ruhenden Histiocyten mobilisiert, dann lösen sich die Retikulumzellen und Adventitiazellen aus ihrem Verband, schließlich auch Endothelzellen kleinerer Gefäße. Alle strömen dem Lumen kleinerer Blutleiter zu. Gleichzeitig kommt es zu einer erheblichen Steigerung der Zellteilung, zum Ersatz der abgelösten Zellen, so daß sich bis kurz vor dem Tode Ablösung und Ersatz die Waage halten und der Zellverband erhalten bleibt. Die Makrophagen verlassen den Kreislauf wieder und werden zum Teil wohl in der Lunge festgehalten, denn dort kommt es zu einer erheblichen Ansammlung zugewanderter Histiocyten (Kiyono¹⁵ berichtet über gleiche Beobachtungen bei vitalgefärbten Kaninchen). Ob sie in Parallele zum Schicksal der Leukozyten¹² in der Lunge oder in anderen Organen zerstört werden, können wir nicht sicher beantworten. Immerhin fanden wir ausschließlich in der Lunge einzelne in den Capillaren befindliche Leishmaniaformen, die dort aus ihren Transportzellen frei geworden sein müssen. Ein unmittelbarer Einfluß der Makrophagen auf die Trypanosomenvernichtung ließ sich weder bei *Tryp. evansi* noch bei *Tryp. cruzi* nachweisen.

In diesen Ablauf der Retikulo-Endotheliose greift Cortison zweifach ein. Die Makrophagenausschwemmung wird verstärkt und der Ersatz der abgelösten Zellen gestört. Auf diese Weise kann sich die Beschleunigung der Makrophagenmobilisierung für die infizierten Mäuse sehr ungünstig auswirken, denn die unter Cortisoneinfluß freigesetzten Zellen sind zum Teil minderwertig und dienen damit eher der Verschleppung als der Vernichtung von Krankheitserregern. An ihrem bisherigen Standort bleibt ein Gewebsdefekt zurück, der schließlich zu Blutungen ins Gewebe führen kann. Diese mobilisierende Funktion des Cortisons konnten wir niemals bei Tieren nachweisen, die ausschließlich Cortison oder eine vitalfärbende Substanz und Cortison erhalten hatten. Sie hat demnach das Bestehen einer infektabedingten Retikuloze zur Voraussetzung.

Die Frage, ob Cortison die infektabedingte Retikuloze verstärkt, weil es den Krankheitsprozeß über die Hemmung der Immunkörperbildung erschwert, oder ob Cortison unabhängig von dem Verlauf der Krankheit unmittelbar die Mobilisierung phagocytosebefähigter Zellen befördert, kann aus der Gegenüberstellung seiner Wirkung bei der *Tryp. evansi*- und *Tryp. cruzi*-Infektion beantwortet werden. Bei der *Tryp. evansi*-Infektion, die durch Cortison nicht erschwert wird, kommt es nach Cortison zu einer ebenso heftigen Makrophagenauswanderung, wie nach *Tryp. cruzi*-Infektionen, die unter Cortisoneinfluß schwerer verlaufen. Die Einwirkung von Cortison auf mesenchymale Zellen, die bei der reaktiven Retikuloze in Phagocyten umgewandelt werden, beruht demnach auf direkten Beziehungen zwischen dem Cortison und den Abkömmlingen des Retikulums.

Berücksichtigt man, daß Cortison auch im unbehandelten Organismus produziert und wirksam wird, so liegt die Annahme nahe, daß das Cortison im Krankheitsfall bei der Mobilisierung der Makrophagen eine physiologische Rolle spielt. Im Rahmen unserer Versuchsanordnung und wohl auch bei der langdauernden und hochdosierten Cortisontherapie beim Menschen wirkt sich dieser hormonale Steuerungsmechanismus in so unnatürlicher Weise aus, daß ein Ersatz für die abgelösten Zellen nicht mehr aufgebaut werden kann und Gewebsdefekte entstehen. Aber auch dort, wo es nicht zur Ablösung von endothelialen Zellen kommt, im Herzen, läßt sich eine gestörte Funktionstüchtigkeit nachweisen, denn Cortison bewirkt eine vermehrte Zerreißbarkeit dieser Elemente.

Eine Reihe von Fragen bleibt in diesem Zusammenhang noch unbeantwortet. Wir wissen nicht, warum es nicht in allen Organen zur Ablösung der speicherfähigen Zellen kommt. Wir fanden, daß einerseits Trypanblau in Zellen des Endokards und in den Endothelien intrakardialer Blutgefäße gespeichert werden kann, daß diese speichernden Zellen andererseits aber keinerlei Neigung zeigten, sich wie andere phagocytierende Zellen während der Cortisonbehandlung in Wanderzellen umzuwandeln.

Auch die Frage der Verdauungsleistung von Makrophagen cortison-behandelter Tiere, auf die wir im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen¹ schon hingewiesen hatten, kann noch nicht befriedigend beantwortet werden. Bei den hier beschriebenen Versuchen zeigte sich, daß die Aufnahmebereitschaft der Makrophagen für Farbstoffe bzw. Tuschepartikelchen durch Cortison nicht geschädigt, sondern eher gefördert wird. Diese Feststellung gilt auch für Zellen, die sicherlich unausgereift und minderwertig sind. Diese minderwertigen Zellen werden wie normale Histiocyten von Trypanosomen befallen, häufig findet man Leishmaniaformen in ihnen eingeschlossen. Nach Cortison ergab sich in den unmittelbaren Beziehungen zwischen Parasiten und befallenen Zellen nur insofern eine Änderung, als in den sessilen Zellen des RES, die von Trypanosomen befallen waren, unter dem Einfluß des Cortisons umfangreichere Nestbildungen zustande kamen und daß die in ihnen enthaltenen Trypanosomen im Durchschnitt reifer waren. Wir dürfen annehmen, daß die von Trypanosomen befallenen Zellen des RES bei unbehandelten Mäusen eine begrenzte Wirkung auf die Entwicklung der Trypanosomen ausüben und daß ihnen diese Fähigkeit durch Cortison genommen wird. Es liegt nahe, diesen Effekt mit der Hemmung der Immunkörperbildung in Zusammenhang zu bringen.

Die Hemmung reparativer Vorgänge bedarf keiner besonderen Besprechung. Sie ist experimentell gründlich studiert worden. Auch hier handelt es sich um eine Funktionsstörung, an der mehrere Faktoren beteiligt sind, die von Cortison beeinflusst werden.

Über die Hemmung der Entzündung, welche den Anreiz zur Bildung des Ersatzgewebes gibt, berichten WILHELMI und DOMENJOZ¹⁶, GROSS und MEIER¹⁷, MEIER, GROSS und DESSAULLES¹⁸, OSGOOD und FAVOUR¹⁹, LURIE und Mitarbeiter²⁰, LE MAISTRE und Mitarbeiter²¹, über die mangelhafte Umwandlung zugewanderter Zellen in Bindegewebszellen von SALLMANN und Mitarbeiter²², über geringere Fibroblastenproliferation und mangelhafte Ausbildung von Collagen ALRICH und Mitarbeiter²³, JAROS²⁴, ANTOPOL und Mitarbeiter⁷. ALRICH und Mitarbeiter²³ fanden, daß die aussprossenden Capillaren in Wunden cortisonbehandelter Tiere aus gitterzellähnlichen Gebilden an Stelle normal proliferierender Endothelzellen aufgebaut werden. Cortison verhindert demnach nicht nur den Einbau der Makrophagen, die von ihm mobilisiert werden, in geschädigtes Gewebe, es verhindert gleichzeitig die Neubildung von Endothelzellen und Fibroblasten.

Die Blockierung dieser 3 Grundelemente der Gewebsbildung erklärt unseren Befund, daß es am Ort überstürzter Makrophagenmobilisierung zu so erheblichen Defekten kommt, wie wir sie beschrieben haben, sie erklärt zum Teil auch die Verkleinerung der Milz nach Cortison. Hier macht sich zusätzlich die hemmende Wirkung des Cortisons auf die Lymphoblasten und Retikulumzellen bemerkbar.

Ob diese Cortisonwirkungen auf die Neubildung von mesenchymalem Gewebe ausschließlich durch unmittelbares Eingreifen dieses Hormons in den Zellstoffwechsel oder aber auch indirekt über eine Hemmung der Nebennierenrindenfunktion und Produktionseinschränkung sonstiger am Heilungsvorgang beteiligter Steroidhormone (z. B. Desoxycorticosteron; Lit. bei MEIER, GROSS und DESAULLES¹⁸) zustande kommt, können wir noch nicht beantworten.

Zusammenfassung.

Bei der experimentellen Trypanosomeninfektion der Maus fördert Cortison die Infektausbreitung nur dann, wenn die Tiere durch eine Vaccinebehandlung immunisiert worden sind oder im Verlauf der Erkrankung spezifische Abwehrkräfte produzieren und zur Wirkung bringen können. Zu einer deutlichen Wirkung des Cortisons auf die Abwehrleistung kommt es aber nur dann, wenn Cortison bereits zur Zeit der Antikörperbildung verabreicht wird. Cortison stört nicht den Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion, sondern die Bildung von Antikörpern.

Cortison fördert im Verlauf einer reaktiven, infektbedingten Retikuloendotheliose die Mobilisierung sessiler phagocytosebereiter Zellen. Diese abgelösten Zellen gelangen zum Teil im unausgereiften Zustand in die Blutbahn, in der sie einzeln oder zu größeren Konglomeraten zusammengeballt transportiert werden. Die Phagocytosetätigkeit dieser Zellen ist, gemessen an ihrer Aufnahmebereitschaft für Trypanblau oder corpusculäre Blutelemente, nicht vermindert; ihre bremsende Wirkung auf die Entwicklung der Gewebsformen von *Tryp. cruzi* ist gestört. Bei diesem Prozeß mobilisiert Cortison nicht allein Gewebsmakrophagen, sondern auch Endothelzellen aus Sinusendothelien der Milz und der Innenauskleidung kleinerer Leber-, Nieren- oder Bindegewebsvenen. Ein

Ersatz für diese Zellen bleibt aber aus, so daß größere Gewebsdefekte entstehen. Im Herzen kommt es nicht zur Ablösung von Endothelzellen; hier läßt sich eine cortisonbedingte funktionelle Schädigung an der Zerreißlichkeit des Gefäßendothels und Endokards nachweisen.

Cortison behindert neben dem Ersatz abgelöster Endothelzellen auch die Regeneration sonstiger mesenchymaler Zellelemente, den der Lymphoblasten, Plasmazellen, der Retikulumzellen, Fibroblasten und Gewebshistiocyten. Auf diese Weise bleiben nicht nur reparative Vorgänge bei Gewebsdefekten aus, es kommt auch zur Verkleinerung intakter Organe, insbesondere der Milz, deren Gewicht auf einen Bruchteil des Milzgewichtes unbehandelter Tiere reduziert wird. Die Verkleinerung der Milz ist bei vaccine- und trypanblaubehandelten Mäusen weniger auffallend. Die Immunisierungsvorgänge sind hier trotzdem erheblich gestört.

Der Verlauf der Trypanosomeninfektion wird demnach durch Verhinderung der Immunkörperbildung, durch überstürzte Loslösung von phagocytosebefähigten Zellen und der damit gegebenen Verschleppungsmöglichkeiten von Krankheitserregern sowie durch die Ablösung bzw. Schädigung von Gefäßendothel und die Verhinderung reparativer Vorgänge an den Gewebsdefekten zu ungunsten des Wirtes gefördert.

Fräulein MARIANNE KRITZLER-KOSCH danke ich für ihre wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche, der Anfertigung der Präparate und Photos.

Cortison wurde uns von der CIBA AG, Wehr, zur Verfügung gestellt.

Literatur.

- ¹ FRIEBEL, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. im Druck. — ² SPAIN, D. M., N. MOLOMUT und A. HABER: Science **112**, 335 (1950). — ³ FRIEBEL, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. im Druck. — ⁴ HAUSCHKA, TH. S.: J. of Parasitol. **35**, 593 (1949). — ⁵ SCHULEMANN, W.: unveröffentlicht. — ⁶ TILLOTSON, F. W.: Arch. of Path. **52**, 119 (1951). — ⁷ ANTROPOL, W., S. GLANBACK und H. QUITTNER: Rheumatism Jan. 1951. — ⁸ BJØRNEBOE, M., E. FISCHER und H. C. STØERK: J. exper. Med. **93**, 37 (1951). — ⁹ KASS, E. H., S. H. INGBAR, M. M. LUNDGREN und M. FINLAND: J. Labor. a. Clin. Med. **37**, 780 (1951). — ¹⁰ SOLOTOROVSKI, M., F. J. GREGORY und H. C. STØERK: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **76**, 286 (1951). — ¹¹ LE MAISTRE, CH., und R. TOMPSETT: Amer. Rev. Tbc. **64**, 295 (1951). — ¹² LANMAN, J. T., H. R. BIERMAN und R. L. BYRON jun.: Blood **5**, 1099 (1950). — ¹³ BLOCH, R. G., K. VENNESLAND und C. GURNEY: J. Labor. a. Clin. Med. **38**, 133 (1951). — ¹⁴ RUGE, H., u. E. RÖPER: Erg. d. Hygiene **19**, 352 (1937). — ¹⁵ KIYONO, K.: Die vitale Karminspeicherung, Jena 1914. ¹⁶ WILHELM, G., u. R. DOMENJOZ: Arzneimittelforsch. **1**, 151 (1951). — ¹⁷ GROSS, F., u. R. MEIER: Schweiz. med. Wschr. **81**, 949 (1951). — ¹⁸ MEIER, R., F. GROSS u. P. DESAULLES: Klin. Wschr. **29**, 653 (1951). — ¹⁹ OSGOOD, TH. K., und C. B. FAVOUR: J. of Exper. Med. **94**, 415 (1951). — ²⁰ LURIE, M. B., P. ZAPPASODI, A. DANNENBERG jun. und J. B. SWARTZ: Science **113**, 234 (1951). — ²¹ LE MAISTRE, CH., R. TOMPSETT, C. MUSCHENHEIM, A. J. MOORE und W. MC. DERMOTT: J. Clin. Invest. **30**, 445 (1951). — ²² V. SALLMANN, L., J. S. JONES, R. L. WIGGINS u. B. D. LOCKE: Wien. klin. Wschr. **63**, 684 (1951). — ²³ ALRICH, E. M., J. P. CARTER und E. P. LEHMANN: Ann. Surg. **133**, 783 (1951). — ²⁴ JAROS, S. H.: Ann. Allergy **9**, 133 (1951).

Dr. HANS FRIEBEL, Bonn, Reuterstr. 2b, Pharmakol. Institut.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. SCHULEMANN).

Über den Einfluß des Cortisons auf die Behandlung der experimentellen Trypanosomeninfektion mit Trypanblau.

Von

HANS FRIEBEL.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Juni 1952.)

In einer vorausgehenden Arbeit¹ war nachgewiesen worden, daß Cortison die Ausbreitung der experimentellen Trypanosomeninfektion in der Maus in mehrfacher Hinsicht beeinflußt. Es hemmt die Ausbildung der spezifischen Abwehrfunktionen beim Wirtstier, es führt zu einer überstürzten Mobilisierung phagocytosebefähigter Zellen und damit zur funktionellen Schädigung und zu Defektbildungen an der Gefäßwand, es hemmt die Regeneration von zerstörtem Gewebe. Wir haben uns angesichts dieses polyvalenten Eingreifens von Cortison in die pathophysiologischen Vorgänge bei der Trypanosomeninfektion gefragt, ob Cortison auch die Ergebnisse der chemotherapeutischen Behandlung verändert.

Derartige Untersuchungen sind unseres Wissens bisher nur vereinzelt vorgenommen worden, obwohl sie angesichts der sich mehrenden Berichte über Cortison-schäden bei der Behandlung von Menschen nicht nur von theoretischem Interesse sind. BLOCH und Mitarbeiter² fanden bei Arbeiten mit tuberkulösen Meerschweinchen, daß Cortison die heilende Wirkung des Streptomycins vermindert, wenn Cortison vom Beginn der Krankheit an gegeben wird. JARPA und Mitarbeiter³, deren Veröffentlichung uns erst nach Abschluß unserer Arbeiten und nur als Referat zugänglich wurde, fanden bei der experimentellen Infektion mit *Tryp. cruzi*, daß der ungünstige Einfluß des Cortisons auf den Verlauf der Erkrankung durch „Pentaquine Phosphat“ in den sonst als geeignet festgestellten Dosen nicht unter Kontrolle gehalten wird.

Bei unseren Versuchen verwandten wir Trypanblau als Chemotherapeuticum, weil es sowohl bei der Infektion von Mäusen mit *Trypanosoma evansi* wie bei der Infektion von Mäusen mit *Trypanosoma cruzi* einen vorübergehenden Abfall der im Blut nachweisbaren Trypanosomen hervorruft und weil wir erwarteten, daß vital gespeichertes Trypanblau in den Zellen des RES histologisch nachweisbare Veränderungen an den Gewebsformen von *Trypanosoma cruzi* hervorruft.

Die Beschreibung der Versuchsmethodik erübrigt sich, denn wir verhielten uns bei der Infizierung und Beobachtung der Versuchstiere ebenso wie bei vorhergehenden Versuchen^{1, 4, 5}. Trypanblau wurde intraperitoneal in der Dosis von 2,5 mg/20,0 Maus verabreicht.

Ergebnisse.

1. 5 Mäuse erhielten 3 Tage vor der Infizierung mit 1000000 Tryp. evansi täglich 0,1 mg Cortison subcutan. 24 Std nach der Parasitenübertragung verabreichten wir einmalig 2,5 mg/20,0 Trypanblau i. p. Die Cortisonbehandlung wurde mit täglich 0,1 mg bis zum Tode der Tiere fortgesetzt. 4 weitere Mäuse wurden an Stelle von Cortison mit LOCKE-Lösung gespritzt, sonst aber gleich behandelt. Wir verfolgten den Verlauf der Parasitenzahlen im Blut.

Irgendein Einfluß des Cortisons auf den Verlauf der Krankheit und auf die Wirkung des Trypanblaus ließ sich nicht feststellen. Die Parasitenzahlen sind in Abb. 1 halblogarithmisch dargestellt. Aus den Einzelwerten jeder Gruppe wurde der Mittelwert gebildet.

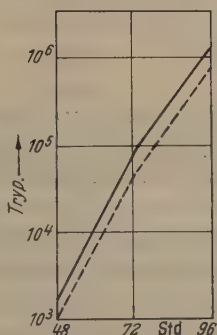


Abb. 1.

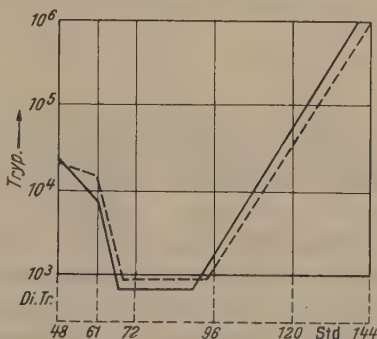


Abb. 1a.

Abb. 1, 1a. Wirkung von Trypanblau und Cortison bei Mäusen, die mit Tryp. evansi infiziert wurden. In der Ordinaten die Trypanosomenzahlen im Kubikmillimeter Schwanzblut in logarithmischer Schreibung. In der Abszisse die Dauer des Versuchs in Stunden. Als Versuchsbeginn wurde der Augenblick der Infizierung gewählt. In Abb. 1 ist der Anstieg der Parasitenzahlen nach der Infizierung mit 1300 Tryp. dargestellt. Ein Teil der Tiere erhielt Cortison (gestrichelte Linie), die übrigen blieben unbehandelt (ausgezeichnete Linie). Mittelwerte aus je 4 bzw. 6 Mäusen. In Abb. 1a sind die Tiere 48 Std nach der Infizierung mit 1000000 Trypanosomen mit Trypanblau i. p. gespritzt worden. Auch hier gibt die gestrichelte Linie die Mittelwerte von 5 mit Cortison behandelten Mäusen an, die ausgezogene Linie die Mittelwerte von 4 Kontrolltieren, die lediglich Trypanblau erhielten. Sowohl bei Abb. 1 wie Abb. 1a ergibt sich kein Unterschied zwischen cortisonbehandelten und unbehandelten Mäusen.

2. 10 Mäuse erhielten 3 Tage vor und 3 Tage nach der Infizierung mit 125000 Tryp. cruzi täglich 0,5 mg Cortison subcutan. 10 Kontrolltiere wurden in entsprechender Weise mit LOCKE-Lösung behandelt. Von jeder Gruppe erhielten 9 Tiere am 11. Tag nach der Parasitenübertragung 2,5 mg/20 g Trypanblau i. p. Jeweils 1 Tier jeder Gruppe blieb unbehandelt. Am 12. Tag wurden alle Tiere, soweit sie nicht schon gestorben waren, getötet, sezirt und histologisch verarbeitet.

Abb. 2 gibt den Verlauf der Parasitenzahlen im Blut der beiden Tiere wieder, die kein Trypanblau bekommen haben. Bei beiden Mäusen verlaufen die Kurven gleichsinnig. In Abb. 2a sind die Mittelwerte der Parasitenzahlen von jeweils 9 Tieren der mit Cortison und mit LOCKE-Lösung

behandelten Gruppen abgetragen. Hier führt Trypanblau bei den Kontrolltieren zum Abfall der Parasitenzahlen, während in der cortison-behandelten Gruppe kein Effekt nachzuweisen ist.

Der Abfall der Parasitenzahlen bei allen Tieren, die kein Cortison erhalten haben, muß auf die Trypanblauinjektion zurückgeführt werden. Beim unbeeinflussten Verlauf der *Trypanosoma cruzi*-Infektion kommt es zwar auch zu einer Reduktion der im Blute befindlichen Parasiten, aber nicht vor dem 13. Krankheitstag.

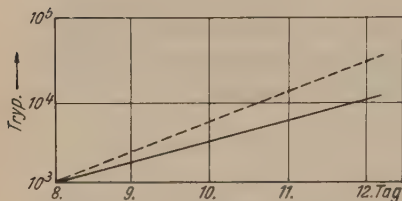


Abb. 2.

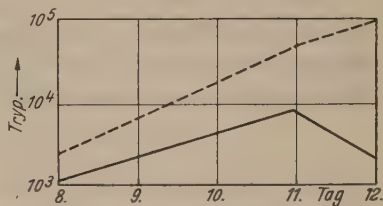


Abb. 2a.

Abb. 2, 2a. Wirkung von Trypanblau und Cortison bei Mäusen, die mit *Tryp. cruzi* infiziert wurden. Sinngemäß gelten die Erläuterungen der Tab. 1 (Zeitschreibung in Tagen). Abb. 2 Anstieg der Parasitenzahlen bei Mäusen, die Cortison (gestrichelt) erhalten haben oder unbehandelt (ausgezogene Linie) blieben. Abb. 2a Verhalten der Parasitenzahlen nach der Trypanblaubehandlung am 11. Tag.

3. 10 Mäuse erhielten 3 Tage vor der Infizierung mit 148000 *Tryp. cruzi* täglich 0,1 mg Cortison. Diese Behandlung wurde nach der Parasitenübertragung mit der gleichen Menge fortlaufend weitergeführt, so daß die Tiere am Tage der Trypanblauinjektion (am 11. Krankheitstag) 1,4 mg Cortison erhalten hatten. 10 Kontrolltiere wurden an Stelle von Cortison mit LOCKE-Lösung behandelt.

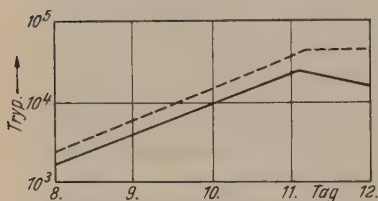


Abb. 3. Sinngemäß gelten die Angaben, die für Abb. 2a gemacht wurden. Die Mäuse erhielten weniger Cortison als im vorhergehenden Versuch.

Auch hier kam es bei den mit LOCKE-Lösung behandelten Tieren vorübergehend zum Abfall der Parasitenzahl, während bei den cortisonbehandelten Tieren die Trypanblauwirkung fehlte. Abb. 3 gibt in Mittelwerten den Verlauf der Parasitenzahl in beiden Gruppen wieder.

Histologisch wurden Leber, Milz, Niere, Lunge, Herz, Lymphknoten und Extremitätenmuskeln von allen Tieren

aus dem 2. Versuch untersucht. Wir fanden in den sessilen und mobilen Makrophagen regelmäßig eine intensive Trypanblauspeicherung. Bei den Kontrolltieren sammelte sich das Trypanblau in Form kleinerer dunkelblauer Granula im Zellplasma an. Bei den Cortisontieren fanden sich größere und blasser gefärbte Vacuolen. Diese Unterschiedlichkeit stand offensichtlich mit dem Einfluß des Cortisons auf die Zellmorphologie im Zusammenhang, denn größere Abweichungen von der normalen

Beschaffenheit des Plasmas und Kernes gingen mit dem Auftreten größerer blaugefärbter Vacuolen einher. Mesenchymale Zellen, welche Leishmaniaformen enthielten, nahmen häufig Trypanblau in sich auf. In diesen Zellen lagen die Parasiten und die Trypanblaugranula nebeneinander und durcheinander, hatten aber innerhalb des umschließenden Plasmas keine unmittelbare Berührung. Hier haben wir nach eindeutigen Beweisen für eine zerstörende Wirkung des Trypanblaus auf die intracellulären Parasiten gesucht. Wir fanden sowohl bei den mit Cortison behandelten Tieren wie auch bei den Kontrolltieren vereinzelt diesbezügliche Hinweise. Im ganzen waren diese Befunde aber zu spärlich, um aus ihnen eine klare Beweisführung für die intracelluläre chemotherapeutische Aktion entnehmen zu können. Ob Cortison auf diesen Vorgang einen Einfluß hat, ließ sich ebenfalls nicht eindeutig feststellen. Hier werden weitere Versuche notwendig sein.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus den Versuchen mit *Tryp. cruzi* geht hervor, daß Cortison die chemotherapeutische Wirkung von Trypanblau hemmt. Die Bedeutung dieses Befundes dürfte über den engeren Bereich des Arbeitsmodells hinausgehen, denn JARPA und BLOCH kamen bei gleichgerichteten Versuchen an andersartigen Versuchsmodellen zu gleichen Ergebnissen. Unsere Versuche mit *Trypanosoma evansi* zeigen, daß man die Feststellung: „Cortison hemmt die chemotherapeutische Wirkung“ nicht verallgemeinern darf. Gewisse Voraussetzungen müssen erfüllt sein, damit Cortison im Rahmen der Chemotherapie oder Behandlung mit Antibiotica einen Angriffspunkt findet. Bei dem normalen Verlauf der Infektion mit *Tryp. evansi* kann Cortison die Wirkung des Trypanblaus auf die Trypanosomen nicht beeinflussen. Wir möchten auf Grund unserer vorausgegangenen Studien über den Verlauf nicht behandelter Trypanosomeninfektionen die Befunde von BLOCH, JARPA und uns dahingehend auswerten, daß Cortison nur dann die Behandlungsergebnisse bei Infektionskrankheiten verschlechtert, wenn das im Einzelfall angewandte Arzneimittel die Mithilfe von spezifischen Abwehrfunktionen des erkrankten Organismus benötigt, um voll wirksam zu werden.

Bei der Infektion der Maus mit *Tryp. evansi* stirbt das Versuchstier, ehe es zum Eingreifen spezifischer Immunkörper kommt. In diesem Falle wird die chemotherapeutische Wirkung von Trypanblau auf die Trypanosomen nicht beeinflusst. Bei der Infektion mit dem Erreger der Chagas-Krankheit läßt sich vom 10. Tag ab der bremsende Einfluß der Abwehrreaktionen auf den Krankheitsverlauf nachweisen. Gibt man am 11. Tag Trypanblau, so können sich diese Abwehrfunktionen zusammen mit dem Trypanblau an der Vernichtung der Trypanosomen beteiligen.

Schaltet man die wirtseigene spezifische Abwehrleistung durch Cortison aus, so vermindert sich auch der Erfolg der Trypanblautherapie.

Die Ausschaltung der spezifischen Abwehrleistung läßt sich mit Hilfe von Cortison nur dann in einem erheblichen Umfang erreichen, wenn man der Bildung von Antikörpern vorbeugt⁵. Der Cortisonspiegel des Wirtes muß daher schon zu Beginn der Infektion eine hierfür ausreichende Höhe haben und in dieser Höhe erhalten werden, solange sich die zur Antikörperbildung anregenden Antigene im Organismus befinden. Aus den Angaben BLOCHS, die er über seine Versuche an tuberkulösen Meerschweinchen macht, ergibt sich, daß diese Voraussetzungen von ihm erfüllt wurden. Damit erklärt sich seine Beobachtung, daß Cortison die antibiotische Wirkung von Streptomycin nur dann hemmt, wenn es von Beginn der Erkrankung an verabreicht wird.

Zusammenfassung.

Bei Mäusen, die mit Tryp. evansi infiziert worden sind, ruft Trypanblau einen vorübergehenden Abfall der Parasitenzahlen im Blut hervor. Die Cortisonbehandlung bleibt auf die chemotherapeutische Trypanblauwirkung ohne Einfluß.

Bei Mäusen, die mit Tryp. cruzi infiziert worden sind, ruft Trypanblau ebenfalls einen vorübergehenden Abfall der Parasitenzahlen im Blut hervor. Wenn diesen Tieren von Beginn der Krankheit an Cortison gegeben wird, so verringert sich die chemotherapeutische Wirkung des Trypanblaus erheblich.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Cortisonbehandlung werden damit erklärt, daß Cortison nur dann in die chemotherapeutische Aktion eingreifen kann, wenn an diesem Vorgang nicht nur das Chemotherapeuticum Trypanblau beteiligt ist, sondern auch spezifische Abwehrfunktionen des Wirtsorganismus mitwirken. Über die Hemmung dieser Abwehrleistung durch Cortison kommt es zur Abschwächung des chemotherapeutischen Effektes.

Fräulein MARIANNE KRITZLER-KOSCH danke ich für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Cortison stellte uns die CIBA AG, Wehr, zur Verfügung. Der Umfang der Versuche wurde durch die schwere Beschaffbarkeit von Cortison begrenzt.

Literatur.

- ¹ FRIEBEL, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. im Druck. — ² BLOCH, R. G., K. VENNESLAND and C. CURNEY: J. Labor. a. Clin. Med. **38**, 133 (1951). — ³ JARPA, A., M. AGOSIN, R. CHRISTEN and A. V. ATIAS: Bol. Informaciones Parasitarias Chilenas **6**, 25 (1951). — ⁴ FRIEBEL, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. im Druck. — ⁵ FRIEBEL, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. im Druck.

Dr. HANS FRIEBEL, Bonn, Reuterstr. 2b, Pharmakol. Institut.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. R. VÖLKER).

„Systemwirkungen“ des Polamidons*.

Von

D. KRAUSE und DOROTHEE RUHNAU.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Mai 1952.)

Die Nebenwirkungen des Polamidons (2-Dimethylamino-4, 4-Diphenylheptanon) auf das autonome Nervensystem werden nach allen bisher vorliegenden Untersuchungen^{1, 10, 11, 12} vorwiegend auf eine Erregung parasympathischer Zentren, insbesondere des Herzvagusentrums, zurückgeführt. Bei eigenen, früher unter rein praktischen Gesichtspunkten durchgeführten Versuchen an Hunden^{6, 7} hatte sich aber gezeigt, daß die Erregung parasympathischer Zentren allein zur Erklärung der in der Organperipherie registrierten Effekte nicht ausreichend war. Wir haben deshalb versucht, eine Analyse der gesamten Wirkung auf das autonome Nervensystem durchzuführen.

Die in der Literatur niedergelegten Ergebnisse über die Erregung des Herzvagusentrums konnten dabei in verschiedenen Versuchsanordnungen, auch unter Verwendung des isolierten, nur über die Vagi mit dem Körper in Verbindung befindlichen Kopfes in der Versuchsanordnung nach HEYMANS⁶ bestätigt werden. Ebenso konnten unsere Mitarbeiter GÜNTHER³ und NORDHORN⁹ die bereits vorliegenden Angaben über die periphere spasmolytische Wirkung des Polamidons^{2, 15} an isolierten Därmen von Hunden und Pferden annähernd quantitativ reproduzieren. Da diese Versuche keine wesentlichen neuen Gesichtspunkte erbracht haben, soll im folgenden *nur über die Wirkungen nach Ausschaltung der Vagi* berichtet werden.

Methodik.

Die Versuche wurden an insgesamt 53 Hunden durchgeführt. Zur Narkose diente Chloralose in einer Dosierung von 0,08—0,12 g/kg i.v.; 5 Tiere wurden in flacher Evipan-Narkose dekapitiert. — Der arterielle *Blutdruck* wurde mit einem Hg-Manometer oder mit einem Hebel-Feder-Manometer aus der Art. Carotis registriert. — Die *Herzfrequenz* wurde entweder durch Auszählen ermittelt oder mit Hilfe eines Zeitordinatenschreibers aufgeschrieben. Der Zeitordinatenschreiber wurde in Anlehnung an die von HEUWING verwandten Konstruktionsprinzipien

* Herrn Prof. Dr. E. KEESER zum 60. Geburtstag gewidmet.

von dem Mechanikermeister des Instituts, Herrn W. Nothdurft, hergestellt. Die maximale Steighöhe des Schlittens mit der Zeigerfahne betrug 20 cm, die Anstiegsgeschwindigkeit 10 cm/sec. — Bei der Herstellung des Zeitordinatenschreibers erwies sich ein Schallplattenmotor von 25 Watt Leistung als nicht stark genug, um bei größerer Steighöhe des Schlittens gegen wachsenden Federwiderstand eine unbedingt gleichmäßige Anstiegsgeschwindigkeit zu gewährleisten, wir haben deshalb einen *Magnetofonmotor* (Drehstrom-Außenläufer) der Fa. Pabst eingebaut, dieser hielt auch bei größeren Steighöhen seine Drehzahl durch und gewährleistete damit eine absolut gleichbleibende Anstiegsgeschwindigkeit. — Die Steuerung des Zeit-

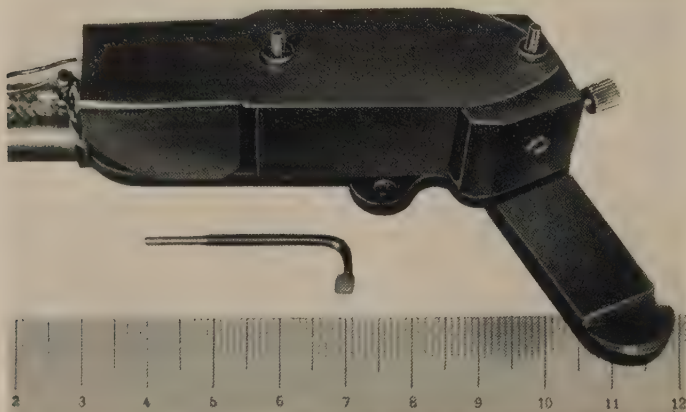


Abb. 1. Umgebauter Tonabnehmer zur piezoelektrischen Aufnahme der Pulsfrequenz von der Druckwelle einer peripheren Arterie.

ordinatenschreibers erfolgte von der freigelegten Art. femoralis aus auf piezoelektrischem Wege mit einem Fühlhebel und einem Grammophon-Tonabnehmer, an den eine Rinne zur Aufnahme des Blutgefäßes angebaut war (s. Abb. 1). Der von der Pulswelle ausgelöste Piezo-Effekt wurde über einen Verstärker mit einer Thyatron-Röhre in der Endstufe dem Magneten des Zeitordinatenschreibers zugeleitet. — Die Dünndarmtätigkeit wurde aus einer Jejunumschlinge nach der von STRAUB¹⁴ beschriebenen Methodik mit einem Wassermanometer als Volumenschreiber fortlaufend registriert.

Um sekundäre Rückwirkungen von seiten der nach Polamidon eintretenden, bei narkotisierten Hunden besonders stark in Erscheinung tretenden Atemhemmung und Cyanose auszuschalten, wurde der größte Teil der Versuchstiere während der ganzen Versuchsdauer mit einer Dale-Schuster-Pumpe *künstlich beatmet*. — Daneben wurden 5 Kontrollversuche bei Spontanatmung ausgeführt; in 9 Fällen wurde, um den Einfluß der Asphyxie auf die Reaktionsweise festzustellen, abwechselnd bei Spontanatmung und künstlicher Atmung am gleichen Tier untersucht.

Die Injektionen erfolgten bei 46 Hunden ausschließlich in die freigelegte V. femoralis, bei 7 Hunden auch intraarteriell in die Art. vertebralis, wobei die Präparation nach den Angaben von HAHN⁴ erfolgte. — Als Versuchspräparat wurde die handelsübliche Polamidonlösung, die in 1 cm³ 5 mg Substanz (Razemat) enthält, eingesetzt.

Ergebnisse.

1. Kreislaufwirkung.

Die in der Literatur^{1, 10, 11, 12, 13} beschriebene *mäßig blutdrucksenkende Wirkung des Polamidons* konnte auch am vagotomierten Hund reproduziert werden (s. Abb. 2—5). Dosierungen von 0,25—1 mg/kg Polamidon intravenös erzeugten an künstlich beatmeten Tieren bei der 1. Injektion einen von der Größe der Dosis und dem Ausgangsblutdruck abhängigen Blutdruckabfall, der eine verschiedenartige Verlaufsform haben konnte. Plötzliche, direkt der Injektion folgende Blutdruckveränderungen wurden nach kleinen Dosierungen in den meisten Versuchen vermißt, hier kam es lediglich zu einer *allmählich eintretenden anhaltenden Senkung des arteriellen Mitteldrucks* um 5—20 mm Hg. Bei größeren Dosen (über 1 mg/kg) war die Wirkung oft mehrphasisch, in den meisten Fällen wurde direkt nach der Injektion ein stärkerer Blutdruckabfall (20—30 mm Hg) registriert, anschließend kam es wieder zu einer allmählich verlaufenden anhaltenden Erniedrigung des Blutdruckplateaus bis um 40 mm Hg. Nach Dosierungen von 2 mg/kg intravenös war die Wirkung im wesentlichen gleichartig, die Blutdrucksenkung konnte jedoch erheblich stärker ausfallen. Bei *wiederholter Injektion* von Dosierungen bis zu 1 mg/kg war die *Blutdrucksenkung von Injektion zu Injektion schwächer ausgeprägt*, nach der 3.—5. Applikation trat meistens keine weitere Blutdrucksenkung mehr ein; war von vornherein eine Dosis von 2 mg/kg injiziert worden, so bewirkten weitere Gaben wie in den Versuchen von SHIDEMAN und JOHNSON¹³ nur noch eine vorübergehende Abstiegszacke, aber keine Plateaurniedrigung mehr. Paralytisch niedrige Blutdruckwerke (unter 70 mm Hg) wurden nur in 3 Versuchen erreicht. — Die eben beschriebene Blutdrucksenkung erschien bei Injektion in die Art. vertebralis, also direkt zum Zentralnervensystem, stärker ausgeprägt als bei venöser Injektion. — 5 zusätzlich mit *Atropin* (1 mg/kg) oder *Buscopan* (2 mg/kg) vorbehandelte Hunde zeigten kein abweichendes Verhalten.

Blutdrucksteigerungen wurden an künstlich beatmeten Hunden nach der 1. Injektion nur zweimal bei einem spontan niedrigen Ausgangsblutdruck (70 mm Hg) registriert. — Bei wiederholter Injektion konnte es dann zu mäßigen Blutdrucksteigerungen kommen (10—20 mm Hg), wenn eine Gesamtdosis von 3—6 mg/kg überschritten war, diese Blutdrucksteigerungen waren von allgemeinen Konvulsionen begleitet.

Die *Herzfrequenz* wurde durch Dosierungen von 0,25 mg/kg gelegentlich, durch höhere Dosierungen *regelmäßig verlangsamt* (s. Abb. 2); lediglich bei 2 Versuchen konnte eine flüchtige primäre Beschleunigung registriert werden. Wiederholte Gaben von Polamidon bewirkten bis zu einer Gesamtdosis von 2—3 mg/kg eine weitergehende Verlangsamung

der Herzfrequenz, nach Erreichen dieser Dosis zeitigten fortgesetzte Polamidongaben bis zu einer Gesamtdosis von 10 mg/kg keine weitere signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz mehr. Die beobachtete Verlangsamung der Herzfrequenz setzte allmählich ein und war von wechselndem Ausmaß. Vorbehandlung mit *Atropin* oder *Buscopan* hatte auf die Wirkung *keinen Einfluß*.

An *dekapitierten Hunden* war die eben beschriebene Blutdrucksenkung und Verlangsamung der Herzschlagfolge nicht festzustellen. Hier bewirkte Polamidon in Dosierungen bis zu 2 mg/kg stets eine *flüchtige*

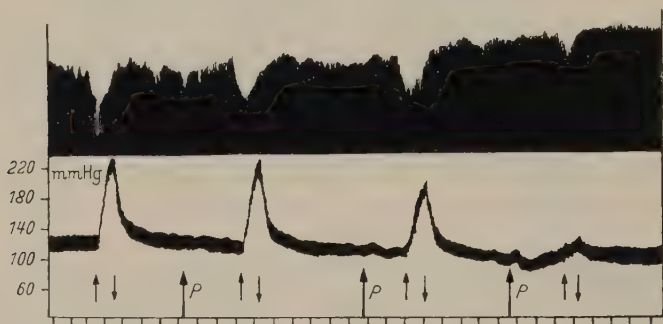


Abb. 2. Wirkung des Polamidons auf Blutdruck, Herzfrequenz und Carotis-Sinus-Entlastung. — Hund (9,6 kg) in Chloralose-Narkose (0,12 g/kg), Vagi durchschnitten, künstliche Atmung. — Obere Kurve: Herzfrequenz mit einem Zeitordinatenschreiber. — Untere Kurve: Blutdruck aus der Art. Carotis. — Zeit in Minuten. — Die unbeschrifteten Pfeile zeigen die Zeitdauer des Abklemmens der freien Art. Carotis. — Beim 1. und 2. Zeichen P je 0,25 mg/kg Polamidon, beim 3. Zeichen P 1 mg/kg Polamidon.

Abstiegssacke des arteriellen Blutdrucks und hinterher eher eine geringfügige Steigerung als eine Senkung des Plateaus. Auch während einer Dauerinfusion von l-Arterenol (0,5—1 γ /kg/min) war nach Polamidon nur eine vorübergehende Abstiegssacke, aber *keine Plateauerniedrigung* festzustellen.

Bei *spontan atmenden vagotomierten Hunden* war die *Kreislaufwirkung* des Polamidons ungleichmäßig und in hohem Grade *abhängig von der Atmungswirkung*. Wenn es infolge der Atmungseinschränkung noch nicht zu sichtbarer Cyanose gekommen war, so entsprach die Polamidonwirkung völlig der bei künstlicher Atmung beobachteten. Wenn die Atmungseinschränkung zur Cyanose geführt hatte, so kam es zu erheblichen atmungssynchronen *Schwankungen* des Blutdrucks und der Herzfrequenz, wobei die Mittellinie, um die sich die Blutdruckschwankungen bewegten, in 10 Versuchen nach unten, in 4 Versuchen aber nach oben verschoben war; in 1 Fall kam es dabei zu einer Steigerung des mittleren Blutdrucks um 40 mm Hg. Das Einsetzen der künstlichen Atmung führte zu einer sofortigen Beseitigung der bestehenden Blutdruckschwankungen, wobei

das Blutdruckniveau sowohl mäßig nach unten wie nach oben verschoben werden konnte. Wenn infolge der Asphyxie eine Steigerung des Blutdrucks eingetreten war, so bewirkte die künstliche Atmung eine Senkung; wenn unter der Asphyxie eine Senkung eingetreten war, so bewirkte die künstliche Atmung unter Umständen eine Steigerung des Blutdrucks (s. Abb. 3).

2. Einfluß auf die Carotis-Sinus-Entlastung.

Die pressorische und herzschlagbeschleunigende Wirkung einer Carotis-Sinus-Entlastung (CSE) wurde mit ausreichenden Polamidonmengen in 30 von 32 Versuchen, die mit künstlicher Atmung ausgeführt

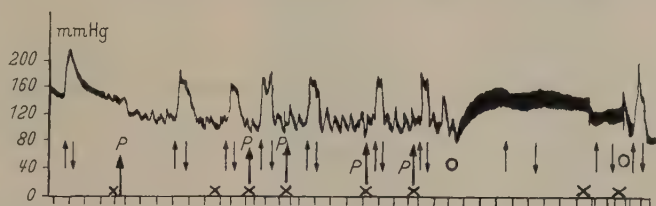


Abb. 3. Einfluß des Polamidons auf Carotis-Sinus-Entlastung bei Spontanatmung und bei künstlicher Atmung. — Hund (6,8 kg) in Chloralose-Narkose (0,08 g/kg), Vagi durchschnitten. — Blutdruck aus der Art. Carotis, Zeit in Minuten. — Die unbeschrifteten Pfeile zeigen die Zeitdauer des Abklemmens der freien Art. Carotis an. — P 0,75 mg/kg Polamidon. × Kymographion 5 min angehalten. Die beiden Kreise zeigen die Zeitdauer der künstlichen Beatmung.

wurden, stark abgeschwächt oder ausgelöscht (s. Abb. 2—5). Von wesentlicher Bedeutung für den Wirksamkeitsgrad des Polamidons zeigte sich hierbei die Tiefe der Chloralose-Narkose. Bei verhältnismäßig tiefer Chloralose-Narkose (0,12 g/kg) war bereits nach 0,5 mg/kg Polamidon eine sichere Abschwächung der Wirksamkeit einer Carotidenabklemmung festzustellen, nach Erreichen einer Gesamtdosis von 1,5 mg/kg war die Wirkung stark abgeschwächt und nach 2,5 mg/kg trat auf Carotidenabklemmung höchstens noch eine schwache, hämodynamisch bedingte Blutdrucksteigerung ein. Bei flacher Chloralose-Narkose (0,08 g/kg) war erst nach 1 mg/kg Polamidon eine sichere Abschwächung des Effektes der CSE festzustellen, und erst nach Erreichen einer Gesamtdosis von 3 mg/kg eine weitgehende Aufhebung. Bei 2 Hunden in flacher Chloralose-Narkose blieb Polamidon in einer Dosis von insgesamt 6 mg/kg ohne Einfluß auf die Wirksamkeit der CSE; bei diesen Hunden war es aber schon nach 2—3 mg/kg zu Konvulsionen gekommen.

Bei spontan atmenden Hunden war, ähnlich wie in den Versuchen von ATANACKOVIC¹, ein wesentlicher Einfluß der Polamidons auf die nach Carotidenabklemmung eintretende Blutdrucksteigerung nicht zu erzielen. Wenn die Größe der Einzeldosis 1 mg/kg nicht überstieg, vermochte eine Gesamtdosis von 10 mg/kg den Effekt nicht auszulöschen.

Wurde aber nach Erreichung einer Gesamtdosis von 3 mg/kg Polamidon, die stets zu einer erheblichen Cyanose führte, die künstliche Atmung eingeschaltet, so war *während der Zeitdauer der künstlichen Beatmung die CSE fast wirkungslos*, nach Ausschalten der künstlichen Beatmung trat die Wirkung wieder ein (s. Abb. 3). Zur Kontrolle war bei allen Hunden vor Beginn des eigentlichen Versuches der Einfluß der künstlichen Atmung auf die CSE in Chloralose-Narkose geprüft worden. Hierbei zeigte sich die künstliche Beatmung wirkungslos gegen die CSE.

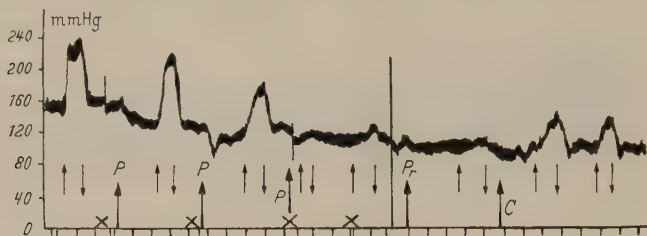


Abb. 4. *Antagonismus des Cardiazol gegen Polamidon.* — Hund (7,8 kg) in Chloralose-Narkose (0,1 g/kg), Vagi durchschnitten, künstliche Atmung. — Blutdruck aus der Art. Carotis, Zeit in Minuten. — Die unbeschrifteten Pfeile zeigen die Zeitdauer des Abklemmens der freien Art. Carotis. P 1 mg/kg Polamidon. Pr 0,35 mg Prostigmin. C 1 mg/kg Cardiazol. X Kymographion 5 min abgestellt. Beim senkrechten Strich 5 min herausgeschnitten.

Cardiazol (1—2 mg/kg intravenös) vermochte auch bei künstlicher Atmung den fast verschwundenen Effekt der Carotidenabklemmung teilweise wieder herzustellen, während Prostigmin in Dosierungen bis zu 50 γ /kg) wirkungslos blieb (s. Abb. 4).

3. Darmwirkung.

Am *Dünndarm* (Jejunum) vagotomierter Hunde zeitigten Polamidongaben unter 1 mg/kg, die bei intakten Hunden bereits zu Tonussteigerung und Förderung der Bewegungen führen, außer einer vorübergehenden Tonussenkung und Hemmung der Bewegungen in der Regel keine Wirkung. Nach höheren Dosierungen, die am Kreislauf zu einer weitgehenden Abschwächung des Effektes der CSE führten, kam es dann aber regelmäßig zu einer *Förderung der Bewegungen* und zu mäßiger *Tonussteigerung*. Diese Darmerregung fiel aus, wenn außer den Vagi auch die Nn. Splanchnici durchschnitten waren. *Nach Vagotomie und Splanchnikotomie* zeigte sich auch am „in situ“ befindlichen Darm *nur noch die an isolierten Längsmuskelstreifen festgestellte periphere spasmolytische Wirkung des Polamidons*.

Die eben geschilderte Darmerregung war auch dann zu erhalten, wenn vor dem Versuch Atropin (1 mg/kg) oder Buscopan (2 mg/kg) verabreicht worden waren.

*Beeinflussung
der nicotinartigen Wirkung
von Acetylcholin.*

HEBB und KONZETT⁵ hatten in Versuchen am isolierten Ggl. cerv. sup. festgestellt, daß Polamidon im Gegensatz zu Morphin die Erregbarkeit des Ganglions sowohl für den elektrischen präganglionären Reiz wie auch für injiziertes Acetylcholin und KCl hemmt. Da eine Hemmung der Reizübertragung in den ganglionären Synapsen für die Deutung unserer Ergebnisse von Bedeutung sein konnte, haben wir die Beeinflussung der Nicotinwirkung von Acetylcholin an atropinisierten (1—5 mg/kg), zum Teil dekapitierten Hunden untersucht.

Unsere Versuche an 6 vagotomierten und künstlich beatmeten Hunden wurden so durchgeführt, daß zunächst diejenige Acetylcholin-dosis festgestellt wurde, die in bezug auf die pressorische Wirkung einer CSE annähernd äquivalent war (0,3–0,5 mg/kg). Außerdem wurde in 3 Versuchen noch die äquivalente Dosis von l-Arterenol aufgesucht (1,5–3 γ /kg).

Abb. 5. Wirkung des Polamidons auf Darmtätigkeit, Blutdruck und Carotis-Sinus-Entlastung. — Hund (10,2 kg) in Chloralose-Narkose (0,12 g/kg), Vagi durchschnitten, künstliche Atmung. — Obere Kurve: Darmbewegungen mit einem Wassermanometer als Volumenschreiber (Methodik nach STRAUB). — Untere Kurve: Blutdruck aus der Art. Carotis. Zeit in Minuten. Die unbeschrifteten Pfeile zeigen die Zeitdauer des Abklemmens der freien Art. Carotis. Beim 1. Zeichen P 0,25 mg/kg Polamidon, beim 2. und 3. Zeichen P je 1 mg/kg Polamidon. $\times$ Kymographion 3 min angehalten.



Danach wurde Polamidon gegeben und abermalse die Wirkungen von Acetylcholin, der CSE und Arterenol verglichen. Dosierungen bis zu 1,5 mg/kg Polamidon vermochten nur die Wirkung der CSE zu beeinflussen, hatten aber keinen sicheren Einfluß auf die Wirkung von Acetylcholin und Arterenol. Dosierungen über 2 mg/kg führten in 5 von 6 Versuchen auch zu einer mehr oder weniger deutlichen *Abschwächung der „Nicotinwirkung“ des Acetylcholins*, diese Abschwächung war aber innerhalb von 15–20 min rückläufig, während die Verminderung der Wirksamkeit einer CSE erhalten blieb. Die pressorische Wirkung von *Arterenol* wurde durch Polamidon *nicht beeinflusst*, sondern erschien eher verstärkt. — An 3 dekapitierten Hunden führten 2 mg/kg Polamidon mit Sicherheit zu einer weitgehenden Auslöschung der Acetylcholinwirkung, nach 30 min war aber auch hier die ursprüngliche Reaktion wieder in vollem Umfang zu erhalten.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus den geschilderten Versuchsergebnissen geht hervor, daß die sicher vorhandene *Erregung parasymphathischer Zentren* beim Hunde *nicht die einzige Ursache für das in der Peripherie registrierte Überwiegen des Parasympathicustonus* nach Polamidon sein kann. Die Erniedrigung des Blutdruckniveaus und die Verlangsamung der Herzschlagfolge verlaufen parallel mit der Abschwächung der Reaktion auf Carotidenabklemmung und der Förderung der Darmtätigkeit. Es erscheint demnach erlaubt, da dem Polamidon periphere parasymphathicomimetische oder wesentliche periphere antiadrenergische Wirkungen nicht zukommen, für alle hier registrierten Vorgänge als gemeinsame Ursache eine *Dämpfung des zentralen Sympathicustonus* anzunehmen.

Besonders gut gesichert erscheint diese Annahme durch unsere Versuche am „in situ“ befindlichen *Darm*, wo die gleichzeitig mit der Abschwächung der CSE eintretende *Erregung nach vorheriger Ausschaltung der zentrogenen sympathischen Hemmung durch Splanchnikotomie nicht mehr festzustellen* war. Der mögliche Einwand, daß die von uns registrierte Darmwirkung auf eine Erregung cholinergischer im Splanchnicus verlaufender Fasern zurückzuführen sein könnte, wird durch unsere Ergebnisse nach Vorbehandlung mit Atropin und Buscopan entkräftet. Besonders wichtig erscheint uns der mit *Buscopan* erhaltene Befund, da dieser Stoff infolge seiner kombinierten parasymphathikolytischen und ganglienblockierenden Wirkung im Gegensatz zu Atropin auch den Effekt elektrischer Vagusreize auf den Darm aufhebt.

Eine an den peripheren sympathischen Ganglien ansetzende Dämpfung des sympathischen Hemmungstonus glauben wir auf Grund von vergleichenden Untersuchungen mit *Pendiomid* (N, N, N', N', 3-Pentamethyl-N, N'-diäthyl-3-aza-pentyl-(1,5)-diammonium-dibromat) und

Curare ausschließen zu dürfen. Diese Stoffe führen am Dünndarm des intakten wie auch des vagotomierten Hundes stets zu einer *Hemmung* von *Tonus* und *Bewegungen*, wobei besonders zu bedenken ist, daß die am isolierten Darm getestete periphere anticholinergische und muskel-lähmende Wirkung dieser Stoffe weit schwächer ist als diejenige des Polamidons. Demnach bleibt zur Erklärung der nach Vagotomie, Atropin oder Buscopan noch verbleibenden darmerregenden Wirkung des Polamidons nur die Annahme einer *Dämpfung sympathischer Zentren* übrig.

Die Befunde am Kreislauf sind, isoliert betrachtet, schwieriger zu erklären. Die *periphere Wirkung* des Polamidons auf die glatte Muskulatur der Gefäße und das Herz kann nach dem Ausfall der Versuche am dekapitierten Hund und bei dem Fehlen einer sicheren antiadrener-gischen Wirkung nicht als maßgeblich betrachtet werden, sie dürfte lediglich für die nach höheren Dosen stets beobachtete initiale Abfalls-zacke des Blutdrucks verantwortlich zu machen sein. Dagegen ist es nicht einfach, zu entscheiden, ob eine periphere Blockade der ganglionären Synapsen oder eine zentrale Sympathicusdämpfung das wesentliche Moment darstellt. Polamidon ist sicher in der Lage, die Empfindlichkeit der peripheren Ganglienzellen für Nervenreize und Acetylcholin herabzusetzen und auch spezifische Ganglienblocker, wie Pendiomid, zeitigen am Blutdruck genau so wie Polamidon einen stärkeren und anhaltenderen Antagonismus gegen die CSE als gegen injiziertes Acetylcholin. Wenn wir trotzdem glauben, der ganglio-nären Blockadewirkung des Polamidons nicht mehr als eine höchstens unterstützende Rolle zuweisen zu dürfen, so stützen wir uns im wesent-lichen auf den Befund, daß die Injektion in die *Art. vertebralis wirk-samer war als die venöse Injektion*, und weiterhin auf die Tatsache, daß Ganglienblocker bei fortschreitender Erhöhung der verabreichten Dosis auch einen progressiven Blutdruckabfall bis auf paralytische Werte ver-ursachen, während Polamidon nach Erreichung eines Wirkungsmaxi-mums nicht mehr zu weiteren Erniedrigungen des Blutdruckniveaus führt. Weiterhin muß der schon erwähnte Unterschied in der Darm-wirkung von Polamidon und Ganglienblockern berücksichtigt werden. Für unsere Annahme, daß die nach Polamidon eintretende Dämpfung der Sympathicuserregbarkeit im wesentlichen zentraler Natur ist, spricht auch die Tatsache, daß die bei spontan atmenden narkotisierten Hunden infolge der Atemlähmung eintretende Cyanose und die dadurch bedingte reflektorische und direkte Erregung der Zentren in der Lage war, die durch Polamidon bei künstlich beatmeten Hunden bewirkte Dämpfung der Sympathicuserregbarkeit weitgehend aufzuheben. Auch der *Antagonismus des Cardiazols* gegen die Polamidonwirkung auf die CSE könnte als Beleg für unsere Ansicht angesehen werden.

Die Dämpfung des Sympathicustonus durch Polamidon unterscheidet sich aber auch wesentlich von derjenigen durch Narkotica, wenngleich ein gewisser Synergismus in bezug auf die Abschwächung der CSE augenfällig und sicher ist. Besonders wichtig ist der immer wieder reproduzierte Befund, daß *nach Erreichung eines gewissen Wirkungsmaximums* bei etwa 2,5—3,5 mg/kg Polamidon *keine weitere Wirkung* zu erhalten war, und daß es dann, bei weiteren Polamidongaben auch bei künstlicher Beatmung gleichlaufend mit Konvulsionen zu Blutdrucksteigerung, also Erregung sympathischer Zentren kommen kann.

Eine Erklärung des Mechanismus und der Bedeutung der zentralen SympathicUSDämpfung durch Polamidon ist nicht einfach. Am wahrscheinlichsten dürfte die Annahme einer herabgesetzten Empfindlichkeit der sympathischen Zentren für afferente Reize sein, wobei eine gewisse Parallele zum Verhalten der die Atmung regulierenden Zentren festgestellt werden muß. — Interessant ist ein *Vergleich zwischen dem Verhalten des Sympathicustonus und der Reaktion des gesamten Zentralnervensystems*, die sich im allgemeinen Wirkungsbild äußert. Intravenöse Gaben von 2,5 mg/kg Polamidon erzeugen beim nicht narkotisierten Hund einen narkoseähnlichen, stuporösen Zustand, der bei 80% der Tiere auch schwere operative Eingriffe möglich macht. Weitere Steigerung der Dosis führt nicht zu weiterer Vertiefung des Stupors, sondern zu Excitation und anfallsweise auftretenden klonisch-tonischen Krämpfen.

Die gleiche Dosis, die bei den meisten nicht narkotisierten Hunden „Narkose“ erzeugt, verursacht beim narkotisierten Hund eine weitgehende Aufhebung der Sympathicuserregbarkeit. Weitere und höhere Dosen erzeugen aber keine völlige Lähmung, die sich am Kreislauf als vollendeter Kollaps dokumentieren müßte, sondern bewirken eher eine Erregung. Es dürfte demnach nicht unwahrscheinlich sein, daß zwischen der „narkotischen“ Wirkung des Polamidons und der Wirkung auf die sympathischen Zentren enge Zusammenhänge bestehen.

Zusammenfassung.

Es wurden Versuche an Hunden über die „Systemwirkungen“ des Analgeticums Polamidon durchgeführt.

1. Die in der Literatur niedergelegten Ergebnisse über die zentrale Parasympathicuserregung durch Polamidon konnten, auch unter Verwendung des gekreuzten Kreislaufs in der Versuchsanordnung nach HEYMANS, bestätigt werden.

2. Polamidon bewirkt beim künstlich beatmeten vagotomierten Hund eine anhaltende Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks, eine Verlangsamung der Herzfrequenz und am Darm Förderung der Bewegungen sowie Tonussteigerung. Bei wiederholten Gaben wird die

Wirkung abgeschwächt, bis schließlich nach Erreichung eines Wirkungsmaximums bei einer Gesamtdosis von 2,5—3,0 mg/kg keine weitere Wirkung mehr zu erhalten ist.

3. Bei spontan atmenden Hunden ist die Kreislaufwirkung des Polamidons weitgehend abhängig von dem Grade der Atmungshemmung.

4. Die blutdrucksteigernde Wirkung einer Carotis-Sinus-Entlastung wurde am künstlich beatmeten Hund durch 1,5—3 mg/kg Polamidon weitgehend aufgehoben, bei Spontanatmung ist diese Wirkung nicht zu erhalten.

5. Die „Nicotinwirkung“ von Acetylcholin auf den Blutdruck wird durch Polamidon in Dosierungen über 2 mg/kg vorübergehend abgeschwächt, ein wesentlicher Einfluß auf die pressorische Wirkung von Arterienol ist nicht festzustellen.

6. Aus den Versuchsergebnissen wird geschlossen, daß dem Polamidon eine zentrale sympathicusdämpfende Wirkungskomponente zukommt.

Literatur.

¹ ATANACKOVIC, D., u. D. K. DE JONG: Arch. internat. Pharmacodynamie **82**, 494 (1950). — ² GRUBER, H., KWANG-SOO-LEE u. H. GRUBER: J. of Pharmacol. **99**, 317 (1950). — ³ GÜNTHER, K. D.: Diss. Hannover 1951. — ⁴ HAHN, F., u. W. RUMMEL: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **209**, 325 (1950). — ⁵ HEBB, C. O., u. H. KONZETT: Nature **163**, 720 (1949). — ⁶ HEYMANS, I. F., u. C. HEYMANS: Abderhaldens Handb. V/2, 1295. — ⁷ KRAUSE, D.: Tierärztl. Umsch. **5**, 134 (1950). — ⁸ KRAUSE, D., u. G. KNOBLAUCH: Berl. u. Münch. tierärztl. Wschr. **1950**, 175. — ⁹ NORDHORN, H.: Diss. Hannover 1951. — ¹⁰ SCHAUMANN, O.: Verh. dtsch. pharmak. Ges., Mainz 1951. — ¹¹ SCOTT, C. C., u. K. K. CHEN: J. of Pharmacol. **87**, 63 (1946). — ¹² SCOTT, C. C., K. K. CHEN, K. G. KOHLSTAEDT, E. B. ROBBINS u. F. W. ISRAEL: J. of Pharmacol. **91**, 147 (1947). — ¹³ SHIDEMAN, F. E., u. H. T. JOHNSON: J. of Pharmacol. **92**, 414 (1948). — ¹⁴ STRAUB, W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **169**, 1 (1933). — ¹⁵ UCHIYAMA, I., A. C. KIRCHHOF u. N. A. DAVID: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **66**, 417 (1947).

Priv.-Dozent Dr. D. KRAUSE, Hannover,
Pharmakol. Institut der Tierärztlichen Hochschule.

Aus dem Pharmakologischen Institut und der Augenklinik der Universität Graz
(Vorstände: Prof. Dr. H. F. HÄUSLER und Prof. Dr. J. BÖCK).

Das Verhalten der äußeren Augenmuskeln gegenüber Curare, Dekamethonium (C 10) und Succinylcholin (M 115) *.

Von

H. HOFMANN und F. LEMBECK.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. August 1952.)

Klinische Untersuchungen von HOFMANN und HOLZER¹ zeigten, daß die bisher bekannt gewordenen Muskelrelaxantien den intraokulären Druck in verschiedener Weise zu beeinflussen vermögen. So kommt es bei der Anwendung von Succinyl-bis-Cholinester (M 115) in therapeutischen Dosen zu Drucksteigerungen im Auge, die jedoch bei der Anwendung von d-Tubocurarin und bei Dekamethonium (C 10) kaum jemals zu finden sind. Diese Beobachtungen stimmen hinsichtlich des Curare mit denen von DUKE-ELDER² und hinsichtlich des C 10 mit denen von DRUCKER, SADOVE und UNNA³ überein. Über M 115 liegen nur die Untersuchungen von HOFMANN und HOLZER¹ vor. Diese beobachteten bei einer Dosis von 100—300 $\mu\text{g/kg}$ M 115 eine etwa 3—5 min anhaltende Erhöhung des intraokulären Druckes um 18 mm Hg. Als Ursache dieser Erscheinung war in erster Linie eine nikotinartige Wirkung auf die äußeren Augenmuskeln in Betracht zu ziehen. Andere Ursachen, wie etwa Störungen des Kammerwasserabflusses oder ein Einfluß auf die Gefäße mußten jedoch auch als mögliche Ursache der erhöhten Tension in Betracht gezogen werden. Doch ergaben die bisher vorliegenden experimentellen Untersuchungen ein Fehlen jeglicher ganglionärer Wirkungen⁴. Klinische Beobachtungen ließen keine Pupillenveränderungen erkennen^{1, 3}. Eine Blutdrucksteigerung war durch M 115 erst mit einer Dosis erzielt worden, die das 100fache der zur Atemlähmung notwendigen betrug. Demgegenüber verwendeten HOFMANN und HOLZER bei ihren experimentellen Untersuchungen nur Dosen, die noch nicht zur Atemlähmung führten. Gleichzeitige Blutdruckmessungen zeigten, daß auch keine im Gefolge einer Asphyxie auftretende Blutdrucksteigerung als Ursache der Tensionssteigerung angenommen werden konnte. Die Beobachtungen jedoch, daß sowohl direkte Reizung der äußeren Augenmuskeln² als auch schnelle Augenbewegungen⁵ bereits zu einer Drucksteigerung führen können und die Tatsache, daß nach einer Tenotomie der Druck absinkt⁶, ließen vermuten, daß das gegensätzliche

* Herrn Prof. Dr. K. LINDNER-Wien zum 70. Geburtstag gewidmet.

Verhalten des Augendruckes nach Curare und nach M 115 auf den verschiedenen Wirkungsmechanismus dieser beiden Substanzen zurückzuführen sein könnte. BROWN und HARVEY^{7, 8} fanden, daß die äußeren Augenmuskeln in mancher Hinsicht den Vogelmuskeln ähnlich sind. Vogelmuskeln und äußere Augenmuskeln sind besonders acetylcholinempfindlich; am Vogelmuskel und am innervierten äußeren Augenmuskel kann Acetylcholin eine Kontraktur verursachen. Auch C 10 und einige der von F. BRÜCKE u. Mitarb.^{4, 9, 10} entwickelten Bis-Cholinester (M 115, M 124) erzeugen am Vogelmuskel eine Kontraktur, die jedoch am innervierten Säugetiermuskel bisher noch nicht gefunden wurde. Die im folgenden beschriebenen Versuche sollen entscheiden, ob die bei M 115 beobachtete Drucksteigerung auf eine Verkürzung der äußeren Augenmuskeln zurückzuführen ist und ob sie ähnlich dem Vogelmuskel mit einer Kontraktur reagieren.

Methodik.

Die Untersuchungen wurden an Kaninchen in Urethan- bzw. Nembutal-Narkose durchgeführt. Von vornherein wurde künstliche Atmung nicht angewandt, doch wurde in allen Fällen Vorsorge getroffen, daß diese sofort angeschlossen und auch gleichzeitig Sauerstoff verabreicht werden kann, um unter allen Umständen einen bei Lähmung der Atemmuskulatur auftretenden pressorischen Effekt über die Chemoreceptoren auszuschließen. Die verwendeten Substanzen wurden in die Vena femoralis injiziert. Nach Erweiterung der Lidspalte und Abtragen des knorpeligen und knöchernen Orbitaldaches wurden sämtliche äußeren Augenmuskeln angeschlungen und an ihrem vorderen Ansatz vom Bulbus abgetrennt. Der Bulbus wurde eröffnet, nach Entfernung von Linse und Glaskörper vorgezogen und abgetragen. Dann wurde unter möglicher Schonung der Blutversorgung der M. rectus inferior nach rückwärts freipräpariert. Der N. oculomotorius wurde an der Stelle, wo er vom For. orbitale kommend den M. rectus inferior überkreuzt, aufgesucht, auf Platinelektroden gelegt und nach Anschlingen proximal davon durchtrennt.

Bei einigen Versuchen wurde der M. obliquus superior mit dem N. trochlearis verwendet. Der Muskel wurde dabei an seinem Ansatz abgetrennt, in der Trochlea belassen, der Nerv von oben her aufgesucht und kurz vor seinem Eintritt in den M. obliquus sup. auf die Platinelektroden gelegt. Das Auge selbst blieb bei diesen Versuchen völlig intakt. Die Reizung der Nerven erfolgte alle 10 sec mit kurzen supramaximalen faradischen Reizen von 0,2 sec Dauer, die Registrierung erfolgte über einen leichten isometrischen Hebel.

Als Substanzen wurden verwendet: d-Tubocurarin (Squibb), C 10 („Curalsin“ Sanabo, Wien) und M 115 („Lysthenon“, Österr. Stickstoffwerke, Linz). Die Dosen sind im folgenden pro Kilogramm Körpergewicht angegeben.

Ergebnisse.

Die intravenöse Injektion von 130 μ g d-Tubocurarin führte, wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, zu einer etwa 70%igen Hemmung der durch indirekte Reizung ausgelösten Kontraktionen. Wurden 25 μ g C 10 injiziert, entstand gleichzeitig mit einer etwa 25%igen Hemmung der Kontraktionen bereits eine anhaltende Verkürzung des Muskels; nach 50 μ g C 10

war sowohl die Ausbildung der Kontraktur als auch die Hemmung der Kontraktionen stärker (Abb. 2), nach $75 \mu\text{g}$ C 10 kam es schließlich bei völligem Ausbleiben von Kontraktionen zu einer lang anhaltenden Kon-



Abb. 1. $\uparrow$ $130 \mu\text{g}$ d-Tubocurarin.

traktur, die nach etwa 1 min nahezu die Höhe maximaler Zuckungen erreichte (Abb. 3). Die Verabreichung von $200 \mu\text{g}$ M 115 (Abb. 4) hatte ebenfalls eine Kontraktur zur Folge, die mit der Wirkung dieser Substanz an der Vogelmuskulatur vergleichbar ist⁹. Die Dauer der Kontrak-



Abb. 2. $\uparrow$ $50 \mu\text{g}$ C 10.

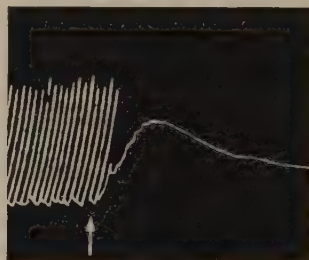


Abb. 3. $\uparrow$ $75 \mu\text{g}$ C 10.

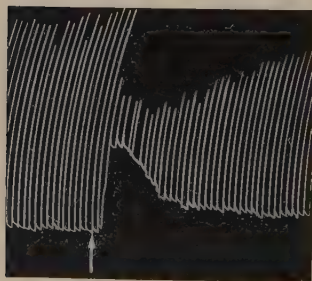


Abb. 4. $\uparrow$ $200 \mu\text{g}$ M 115.

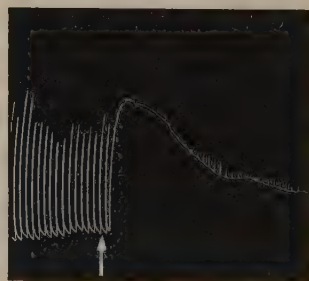


Abb. 5. $\uparrow$ $500 \mu\text{g}$ M 115.

tur und der Hemmung der Kontraktionen war (entsprechend der Wirkungsdauer des M 115) kürzer als beim C 10. Unter größeren Dosen, nämlich bei etwa $500 \mu\text{g}$ M 115, beobachteten wir bei völliger neuromuskulärer Blockierung die Ausbildung einer bis über die Höhe der maximalen

Kontraktionen ansteigenden Kontraktur, wobei es erst wieder zu kleinen Zuckungen kam, nachdem die Kontraktur auf etwa die Hälfte zurückgegangen war (Abb. 5).

Ferner fanden wir, daß nach völligem Abklingen einer vorangehenden Curareverabreichung selbst 300 μg M 115 noch unwirksam blieben. Dies steht im Einklang mit der Untersuchung von GINZEL, KLUPP und WERNER⁹ und deren Ansicht, wonach Curare eine länger anhaltende Zustandsänderung der motorischen Endplatte zurückläßt, so daß diese noch



Abb. 6.



Abb. 7.

Abb. 6. $\uparrow$ 35 min nach 130 μg d-Tubocurarin (Abb. 1): 300 μg M 115.

Abb. 7. $\uparrow$ 200 μg M 115 $\uparrow$ 130 μg d-Tubocurarin.

längere Zeit gegen depolarisierende Einflüsse unempfindlich bleibt (Abb. 6). Ganz ähnliche Verhältnisse beobachteten CASTILLO u. Mitarb.¹¹ zwischen d-Tubocurarin und C 10 sowie HUNTER¹² zwischen Flaxedil und C 10: Mäuse, die sich fast völlig von einer Lähmung durch Flaxedil erholten hatten, zeigten eine deutlich erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber tödlichen Dosen von C 10. Andererseits hatte Curare, im Höhepunkt der durch M 115 bewirkten Kontraktur, also etwa nach 1 min, eine sofortige Erschlaffung zur Folge; hierbei war die Wirkung von Curare hinsichtlich der Hemmung der Kontraktionen keineswegs additiv, sondern antagonistisch (Abb. 7). Dieser Befund entspricht den Beobachtungen von BURNS und PATON¹³, daß d-Tubocurarin eine durch C 10 hervorgerufene Depolarisation rückgängig machen und gleichzeitig die normale neuromuskuläre Erregungsübertragung wieder herstellen kann.

Besprechung der Ergebnisse.

Schon 1931 wurde durch DUKE-ELDER² auf Grund von Versuchen an Hunden darauf hingewiesen, daß sich die äußeren Augenmuskeln gegenüber Cholin, Acetylcholin und Nicotin anders als die übrigen Säugetiermuskeln verhalten, nämlich wie die Muskeln der Amphibien und Vögel oder auch wie Säugetiermuskeln vor Ausbildung der motorischen Nervenversorgung oder nach Nervendegeneration; die intravenöse Injektion von 10 μg Acetylcholin löste eine rasche und die von 10 mg Cholin eine länger dauernde Verkürzung der äußeren Augenmuskeln aus. Die ungewöhnlich hohe Acetylcholin-Empfindlichkeit der äußeren Augenmuskeln findet im Vogelmuskel eine Parallele⁷; so reagiert der M. gastrocnemius des Huhnes schon auf 0,05 μg Acetylcholin, während vergleichsweise der der Katze erst auf etwa 2,5 μg Acetylcholin anspricht. Wie BROWN und HARVEY⁸ angeben, reagieren

die normal innervierten äußeren Augenmuskeln nach intraarterieller Injektion von Acetylcholin mit einer einige Sekunden anhaltenden Kontraktion; vom eserinierten Augenmuskel lassen sich auf Acetylcholin, gleichzeitig mit der beginnenden Verkürzung des Muskels, oszillierende Potentialschwankungen ableiten, worauf ein elektrisch „lautloser“ Zustand eintritt, der auf das Vorhandensein einer Kontraktur hinweist; es waren das bisher die einzigen Kontrakturen, die durch Acetylcholin an einem normal innervierten Säugetiermuskel hervorgerufen werden konnten. Die Reaktion des Vogel Muskels auf Acetylcholin besteht entsprechend der verwendeten Dosis entweder in einer tetanischen Kontraktion oder aber in einer anfänglich tetanischen Verkürzung, die dann in eine Kontraktur übergeht⁷. Sowohl beim Vogelmuskel als auch beim Augenmuskel des Säugetieres ist die erste Wirkung des Acetylcholins, nämlich die Auslösung einer kurzen tetanischen Kontraktion, gefolgt von einem Kontrakturnzustand, unter dem die Entstehung und Ausbreitung weiterer Erregungswellen unterbunden ist.

GASSER und DALE¹⁴ fanden schon 1926 an Vogel Muskeln, daß die Injektion von Acetylcholin einen Einblick in die Art und Weise der Verkürzung eines Muskels gibt, wenn dieser in regelmäßigen Abständen gereizt wird: Am denervierten Muskel kommt es hierbei nach Injektion von Acetylcholin zu einer Hebung der Grundlinie, und während dieser Kontraktur ist die normale Fortleitung der Erregungswellen gehemmt. BROWN und HARVEY⁷ bestätigten dies durch Untersuchung der Aktionsströme und kamen zu der Ansicht, daß die Acetylcholinwirkung am normalen Vogelmuskel wohl immer mit einer gewissen Kontraktur einhergeht.

Je geringer der Schwellenwert eines Muskels für Acetylcholin ist, um so leichter wird durch C 10-artige Substanzen eine anhaltende Depolarisation hervorgerufen^{15, 16, 17}. Die besonders acetylcholinempfindlichen Muskeln wie der Vogelmuskel sowie der nach Denervation um etwa das tausendfache empfindlicher gewordene Säugetiermuskel und auch die äußeren Augenmuskeln zeigen darüber hinaus, anders als der normal innervierte Säugetiermuskel, eine mit der Depolarisierung einhergehende Kontraktur. Diese wird durch Acetylcholin ausgelöst und kommt in analoger Weise auch durch die „acetylcholinartigen“ Substanzen vom C 10-Typ zustande. So haben die äußeren Augenmuskeln mit den Vogel Muskeln eine große Ähnlichkeit im Verhalten gegenüber Acetylcholin, und in diesem Sinne wären auch die vorliegenden experimentellen Befunde zu verstehen.

Zusammenfassung.

Die Drucksteigerung im Auge nach Verabreichung von Succinylcholin (M 115) ist auf eine Kontraktur der äußeren Augenmuskeln zurückzuführen, die in geringerem Ausmaß auch nach Dekamethonium (C 10) nachweisbar ist.

Dieses Verhalten der äußeren Augenmuskeln unterscheidet sich von dem anderer normal innervierter Säugetier Muskeln, ist aber dem der Vogel Muskeln oder der denervierten Säugetier Muskeln ähnlich.

Es kann daher angenommen werden, daß es bei allen besonders acetylcholinempfindlichen Muskeln durch Succinylcholin (M 115) und ähnliche Substanzen zu einer Kontraktur kommt.

Literatur.

- ¹ HOFMANN, H., u. H. HOLZER (im Druck). — ² DUKE-ELDER, W. S., and P. M. DUKE-ELDER: Proc. Roy. Soc., Ser. B, **107**, 332 (1931). — ³ DRUCKER, A. P., M. S. SADOVE and K. UNNA: Amer. J. Ophthalm. (Ser. 3) **34**, 543 (1951). — ⁴ BRÜCKE, H., K. H. GINZEL, H. KLUPP, F. PFAFFENSCHLAGER u. G. WERNER: Wien. klin. Wschr. **63**, 464 (1951). — ⁵ LEDERER, R.: Arch. Augenheilk. **72**, 1 (1912). — Arch. Ophth. **43**, 1 (1914). — ⁶ ISHIKAWA, F.: Graefes Arch. **119/2**, 386 (1927). — ⁷ BROWN, G. L., and A. M. HARVEY: J. of Physiol. **94**, 101 (1938). — ⁸ BROWN, G. L., and A. M. HARVEY: J. of Physiol. **99**, 379 (1941). — ⁹ GINZEL, K. H., H. KLUPP u. G. WERNER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **213**, 453 (1951). — ¹⁰ GINZEL, K. H., H. KLUPP u. G. WERNER: Arch. internat. Pharmacodynamie **86**, 385 (1951). — ¹¹ CASTILLO, J. C., A. P. PHILLIPS and E. J. DE BEER: J. of Pharmacol. **97**, 150 (1949). — ¹² HUNTER, A. R.: Proc. Roy. Soc. Med. **45**, 186 (1951). — ¹³ BURNS, B. D., and W. D. M. PATON: J. of Physiol. **115**, 41 (1951). — ¹⁴ GASSER, H. S., and H. H. DALE: J. of Pharmacol. **28**, 287 (1926). — ¹⁵ ZAIMIS, E. J.: J. of Physiol. **112**, 176 (1951). — ¹⁶ PATON, W. D. M., and E. J. ZAIMIS: J. of Physiol. **112**, 311 (1951). — ¹⁷ SCHÄFER, H.: Anästhesist **1**, 1 (1952).

Dr. H. HOFMANN, Augenklinik,
und Dr. F. LEMBECK, Pharmacol. Inst. der Univers. Graz/Österr.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. BERTHOLD MUELLER).

Erkennung einer Alkoholintoxikation aus dem Alkoholgehalt der Atemluft.

Von

P. SEIFERT.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juni 1952.)

Im Anschluß an frühere Arbeiten¹ haben wir weitere zahlreiche Trinkversuche angestellt, um durch Vergleich der Atemkurve mit der Blutalkoholkurve nach WIDMARK neue Beziehungen zwischen Atem- und Blutalkohol zu ermitteln und das methodische Prinzip auf seine praktische Verwendbarkeit zur objektiven quantitativen Bestimmung des Grades einer Alkoholintoxikation zu untersuchen.

Um zahlreichen Nachfragen von Interessenten entgegenzukommen und um anderen Stellen die Möglichkeit an die Hand zu geben, unsere Befunde nachzuarbeiten, sei zunächst zur Technik der Bestimmung Näheres ausgeführt. Das Absorptionsgefäß hat das Aussehen und die Ausmaße von Abb. 1. Es ist nicht

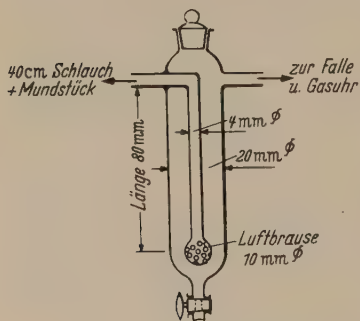


Abb. 1. Absorptionsgefäß.

ideal. Wir haben aber von einer Abänderung abgesehen, um unsere bisher in den bereits beschriebenen Alkoholversuchen gewonnenen Erkenntnisse vergleichen zu können. Zur Ablesung der durch das Reagens ausgeatmeten Luftmenge verwenden wir eine Gasuhr, die das Ablesen bis auf etwa 10 cm³ erlaubt. Es wird ohne besondere Anstrengung in die Apparatur ausgeatmet. Das geschieht mit einer Geschwindigkeit, die lediglich so begrenzt wird, daß vom Reagens im Absorptionsgefäß nichts in die angeschlossene Falle übergeht. Tiefere In- und Expiration hat nach unseren Erfahrungen keinerlei Vor- und Nachteile, da bei diesem Vorgehen ein Unterschied im Alkoholgehalt der Alveolar- und gewöhnlichen Atemluft nicht faßbar ist (siehe später).

Die Erkennung des Umschlages des Reagenses macht dem Anfänger einige Schwierigkeiten, da das Verschwinden des letzten rötlichen Schimmers etwas protrahiert erfolgt. Bei einer normalen Farbempfindung gelingt aber ein exaktes Ablesen sehr schnell. Die zahlreichen von uns bisher angestellten Alkoholversuche ergaben eine mittlere Fehlerbreite der einzelnen Ablesungen von 40—50 cm³ Atemluftmenge. Zwei parallele Atemwerte lassen sich demnach innerhalb dieser Grenzen gut wiederfinden. Das entspricht etwa 0,05—0,06‰ Blutalkohol. Dieses gilt streng für den Bereich von 0,5—1,15‰ des zugehörigen Blutalkohols.

¹ Vgl. diese Z. 213, 37; 214, 427 (1951/52).

Liegt die letzte Alkoholzufuhr weniger als $\frac{1}{2}$ Std zurück, so lassen wir grundsätzlich den Mund mehrmals mit Wasser spülen, bevor die Bestimmung durchgeführt wird. Dies ist wichtig, um den noch im Mund vorhandenen Alkohol auszuschalten. Auch der Zuleitungsschlauch, der nicht länger als 40 cm sein soll, wird nach je 3 Bestimmungen ausgespült, da es sich gezeigt hat, daß der Leerwert nach einer Beatmung mit viel Alkohol in der Atemluft absinken kann, wenn der Schlauch längere Zeit nicht durchgespült wurde. Bei der Durchtestung einer 8köpfigen Festgesellschaft in vorgerückter weinseliger Stimmung konnte mit der Apparatur innerhalb von etwa 15 min ermittelt werden, wer am meisten und wer am wenigsten Alkohol genossen hatte, was durch gleichzeitige Blutentnahme und WIDMARK-Bestimmung bestätigt gefunden wurde. Nur bei einer Person kam ein

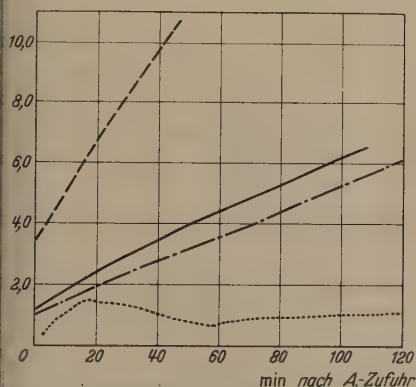


Abb. 2. Atem-Alkohol-Kurven, unmittelbar nach Zufuhr von 0,1 g/kg — — —, 0,2 g/kg ———, 0,3 g/kg — · — · —, und 1,0 g/kg ····· ohne Spülen des Mundes.

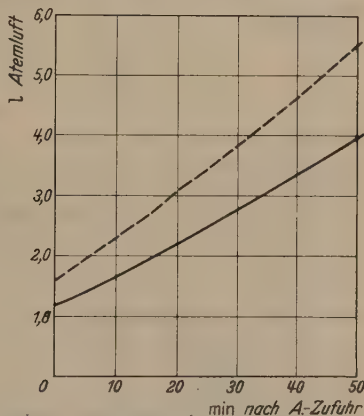


Abb. 3. Atem-Alkohol-Kurve unmittelbar nach Zufuhr von 0,2 g/kg ohne (——) und nach (— — —) Spülen des Mundes.

unmöglich hoher Alkoholwert heraus. Dieser Person konnte auf den Kopf zugesagt werden, daß sie unmittelbar vor der Testung noch Wein getrunken hatte, was auch tatsächlich zutraf.

Über den Verlauf der indirekten Atemalkoholkurve unmittelbar im Anschluß an die Alkoholzufuhr ohne Spülen des Mundes haben wir auf Grund einiger diesbezüglicher Versuche genauere Erkenntnisse gewinnen können. Während bei der Einverleibung von 0,1 g/kg Alkohol 1 min nach dem Trinken 3,5 l geatmet werden mußten, bis der Umschlag erfolgte, waren es bei 0,2 g Alkohol/kg bereits 1,2 und bei 0,3 g/kg 0,9 l Atemluft. Bei 1 g Alkohol/kg wurden dagegen 3 min nach dem Trinken sogar nur 0,3 l geatmet bis der Umschlag erfolgte. Nach 20 min wurden in Kurve I (siehe Abb. 2) bereits rund 7 l, in II noch 2,4 und III rund 2 l geatmet. Die letzteren Werte nach 20 min können bereits vernachlässigt werden, da sie praktisch nur noch geringgradig mit der eigentlichen Atemalkoholkurve interferieren, die von der 17.—18. min nach Alkoholzufuhr an ihren regelrechten Verlauf nimmt, was durch das

Wiederabfallen der Kurve IV nach 1 g Alkohol/kg deutlich wird. Auf Grund dieser Untersuchungen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, nicht nur 15 min bis zur Anstellung der ersten Bestimmung zu warten, sondern gleichzeitig in der Zwischenzeit den Mund mehrmals mit Wasser zu spülen. Den Spüleffekt zeigt Abb. 3, wo bei einer Alkoholzufuhr von 0,2 g/kg ohne Spülen nach 5 min 1,40 und nach 20 min noch 2,2 l, mit Spülen dagegen nach denselben Zeiten bereits 1,9 bzw. 3,1 l geatmet werden mußten.

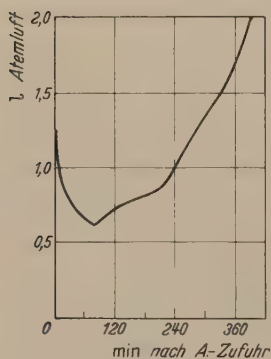


Abb. 4.

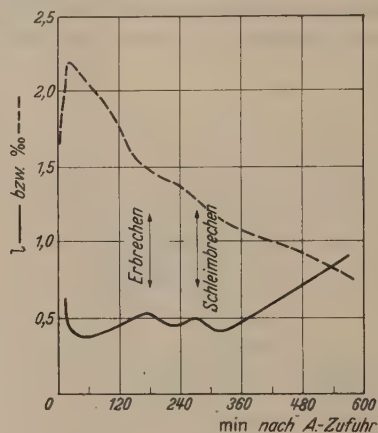


Abb. 5.

Abb. 4. Atem-Alkohol-Kurve unmittelbar im Anschluß an 1 g/kg per Magensonde.

Abb. 5. Einfluß von Erbrechen auf den Verlauf der Atem-Alkohol-Kurve. — Atem-Werte, — — — Blutalkohol-Werte. Versuchsperson R., 30 Jahre, 74 kg, getrunken 2,7 g/kg in 45 min.

Um mit Sicherheit eine Supponierung dieses Mundalkohols in der Atemalkoholkurve der Bestimmungsreihe ausschließen zu können, haben wir in einem Trinkversuch den Alkohol (1 g/kg) per Magensonde eingeführt. Nach Einverleibung des 30% igen Getränkes wurde der Schlauch beim Zurückziehen noch mit Wasser nachgespült, ehe er ganz herausgenommen wurde. Das Ergebnis dieses Versuches ist in der Abb. 4 wiedergegeben. Der Anfangsteil unterscheidet sich in keiner Weise von unserem nach mehrmaligem Spülen und einer Wartezeit von 15 min gewonnenen übrigen Kurven. 3 min nach der Zufuhr wurde ein Atemluftwert von 1,25 l gemessen.

Daß auch Erbrechen zu Fehlern Anlaß geben kann, ergibt sich aus dem Versuch der Abb. 5. Im aufsteigenden Schenkel der Alkoholkurve trat 180 min nach der letzten Alkoholzufuhr Erbrechen auf. Die Kurve zeigt einen deutlichen Knick nach unten. Dasselbe zeigt sich noch einmal etwa 100 min später, wo aber kein eigentliches Erbrechen mehr auftrat, sondern nur wenig Schleim nach oben gewürgt wurde. Durch das zweimalige Erbrechen wird die Atemalkoholkurve in ihrem Verlauf dahin-

gehend verändert, daß zwei scharfe Abknickungen nach unten auftreten, wodurch in diesen Kurvenabschnitten ein höherer Intoxikationsgrad vorgetäuscht wird. Eine weitere Folge ist ein nunmehr steileres Ansteigen des folgenden Kurvenabschnittes. Die praktische Konsequenz aus diesen Erkenntnissen ist die Notwendigkeit, auch nach Erbrechen den Mund erneut spülen zu lassen, bevor der Atemwert gemessen wird. Es empfiehlt sich somit für die Praxis der Atem-Alkohol-Bestimmung, vor jeder Erstbestimmung des Atemalkoholwertes, unabhängig davon, wann die letzte Alkoholzufuhr war, den Mund mehrmals mit Wasser spülen zu lassen und dann noch 15 min zu warten, bis die Bestimmung vorgenommen wird. Dann ist nach unseren Erfahrungen eine Beeinflussung des Wertes durch den Mundalkohol auszuschließen.

Wie bereits früher erwähnt, haben wir einen Unterschied zwischen dem Alkoholgehalt der Alveolarluft und der gewöhnlichen Atemluft nicht feststellen können. Wir führten dieses mehr oder weniger auf die Unzulänglichkeit unseres apparativen Prinzips zurück. Unsere Untersuchungen haben jedoch noch eine andere Möglichkeit der Erklärung hierfür ergeben. Acetaldehyd erwies sich im Laufe unserer Untersuchungen ebenfalls als starkes Reduzens für Permanganat. Wir konnten feststellen, daß bei Vorschaltung einer Waschflasche mit gleichen Mengen Acetaldehyd- und Alkohol-Lösungen beim Durchblasen der Acetaldehyd um das 8- bis 10fache schneller aus der Lösung bei Zimmertemperatur herausgeblasen wurde als der Alkohol. Dies nimmt nicht wunder, wenn man bedenkt, daß der Acetaldehyd bereits bei 21° C siedet. Bei Körpertemperatur befindet sich der Acetaldehyd demnach bereits 15° oberhalb seines Siedepunktes. Vielleicht ist die Ursache dafür, daß kein Unterschied zwischen dem Alkoholgehalt der Alveolarluft und der gewöhnlichen Atemluft zu konstatieren ist, die Tatsache, daß der vom Reagens angezeigte „Alkohol“ zu einem Teil keinen Alkohol mehr, sondern bereits durch endogene Oxydation entstandenen Acetaldehyd darstellt, der auf Grund seines hohen Dampfdruckes bei Körpertemperatur sich so schnell zwischen Alveolar- und gewöhnlicher Atemluft verteilt, daß Unterschiede praktisch nicht mehr faßbar sind. Diese Überlegungen könnten andererseits auch eine Erklärung mit dafür sein, warum es im Blute zu keiner übermäßigen Anhäufung des Acetaldehyds kommt. Derselbe würde danach relativ viel schneller durch die Lungen abgeraucht als endogen weiter abgebaut.

Zusammenfassung.

1. Es wird die Beeinflussung der Atemalkoholkurve durch Mundalkohol untersucht. Zur Vermeidung von Fehlern durch Mundalkohol hat sich mehrmaliges Spülen des Mundes und Abwarten von mindestens 15 min nach der letzten Alkoholzufuhr als notwendig erwiesen. Daß diese Vorsichtsmaßregel praktisch ausreichend ist, konnte in einem Trinkversuch gezeigt werden, bei dem der Alkohol per Magensonde zugeführt wurde.

2. Nach Erbrechen ist es ebenfalls angezeigt, den Mund vor der weiteren Bestimmung zu spülen und 15 min bis zur nächsten Bestimmung zu warten, da durch den Brechakt erneut Alkohol in den Mund gelangen kann.

3. Acetaldehyd vermag beim Herausblasen aus einer gleichkonzentrierten Lösung Permanganat 8—10mal schneller zu entfärben als Alkohol. Es wird daraufhin die Möglichkeit diskutiert, ob nicht ein Teil des vom Reagens ermittelten „Alkohols“ bereits endogen entstandener Acetaldehyd ist, wodurch auch die Tatsache, daß Unterschiede im Alkohol-Gehalt der Alveolarluft und der gewöhnlichen Ausatemungsluft nicht faßbar sind, eine zumindest teilweise Erklärung finden würde, da der Acetaldehyd bei Körpertemperatur bereits 15° oberhalb seines Siedepunktes liegt.

Literatur.

SEIFERT, P., u. H. GÜNTHER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **213**, 37 (1951). — SEIFERT, P.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **214**, 427 (1952).

Dr. Dr. P. SEIFERT, Heidelberg, Institut für gerichtliche Medizin der Universität.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Professor Dr. L. LENDLE).

Über die Wirkung abgestufter Vagusreizung auf die Herzfrequenz unter dem Einfluß von Narcotica, d-Tubocurarin, Atropin, Tetraäthylammonium und Prostigmin*.

Von

W.-D. ERDMANN und H. MERCKER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Juni 1952.)

Bei der Beurteilung kreislaufaktiver Pharmaka interessiert häufig die Wirkung auf den Herzvagus. Im Tierexperiment läßt sich diese prüfen, indem man den negativ chronotropen Effekt einer elektrischen Vagusreizung als Test benutzt. Bei diesem Vorgehen ergibt sich die Frage, ob Pharmaka bei verschiedenen Reizbedingungen des Vagus unterschiedliche Wirkungen haben können. Denkbar sind namentlich Einflüsse der Reizimpulsfrequenz. In der Pharmakologie der neuromuskulären Synapse sind Beispiele einer solchen Abhängigkeit bekannt.

Eserin verstärkt die Muskelkontraktion bei Einzelreiz durch Auslösung einer wiederholten Erregungsbildung (BROWN⁴, SCHAEFER u. GÖPFERT¹⁰). Bei hochfrequenter Reizung nimmt die Muskelkontraktion nach Eserin ab, wahrscheinlich durch Verstärkung des Acetylcholin-Blocks (GROSSE-BROCKHOFF u. MERCKER¹⁰). Es wird angenommen, daß die WEDENSKY-Hemmung auf einer Acetylcholin-Anhäufung an der neuromuskulären Synapse beruht.

d-Tubocurarin hebt die Muskelkontraktion bei indirekter, rhythmischer, tetanischer Reizung in niedrigeren Konzentrationen auf als bei indirekten Einzelreizen (NAESS^{15, 16}, eigene unveröffentlichte Befunde). Andererseits wird die WEDENSKY-Hemmung durch kleine Curaredosen abgeschwächt (SCHAEFER¹⁸).

Offensichtlich spielen bei diesen Vorgängen Bildung und Anhäufung von Überträgerstoffen und Schwellenänderungen des Erfolgsorgans eine Rolle, die ihrerseits wieder durch Pharmaka und Erregungsfrequenz des Nerven beeinflusst werden.

Für die Herzvagus-Reizung sind Auswirkungen der Reizimpulsfrequenz auf folgenden Wegen denkbar:

1. An den Vagusendigungen im Reizbildungssystem des Herzens, insbesondere an dem Sinusknoten.

2. An den eingeschalteten, in der Vorhofmuskulatur gelegenen parasympathischen Ganglien.

* Durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

3. Am Reizort des Nervenstammes selbst.

Zu 1. Im vegetativen System erschöpft sich anscheinend die Bildung von Überträgerstoffen bei höheren Reizimpulsfrequenzen. FOLKOW⁷ nimmt dies auf Grund der Ergebnisse von Versuchen an, in denen vasomotorische Nervenfasern einer Extremität sowie die prä- und postganglionären Nervenfasern der Nickhaut mit verschiedenen Reizimpulsfrequenzen gereizt wurden. Im Bereich von 10 Impulsen/sec werden maximale Effekte beobachtet. Bei 20 Impulsen/sec tritt bereits eine Abnahme der Nickhautkontraktion ein, wofür von FOLKOW⁷ eine Erschöpfung der Überträgerbildung angenommen wird.

Zu 2. Nach den anatomisch-histologischen Untersuchungen von LAWRENTJEW¹⁴ und WOOLLARD²⁰ ist anzunehmen, daß die in der Vorhofmuskulatur gelegenen Ganglien parasympathischer Natur sind. LAWRENTJEW fand Degeneration präganglionärer Fasern nach Vagusdurchtrennung, WOOLLARD beobachtete *keine* Degeneration nach Exstirpation des sympathischen Ganglion stellatum. Auch KUNTZ¹³ sieht diese in die Herzzinnervation eingeschalteten Ganglien als parasympathisch an. In den Ganglien kann die synaptische Übertragung durch die Frequenz der in die präganglionären Fasern einlaufenden Erregungen beeinflusst werden. Entsprechende Untersuchungen am sympathischen Ganglion liegen von BRONK u. Mitarb.^{1, 2} vor. Es wurde gefunden, daß bei frequenter präganglionärer Reizung (über 40/sec) Nachentladungen und eine Abnahme des postganglionären Aktionspotentials eintreten. (Bezüglich Einzelheiten der synaptischen Erregungsübertragung im Ganglion wird auf BRONK³ verwiesen).

Zu 3. Für die Reizung des Vagusstammes ergibt sich die Frage, bis zu welchen Frequenzen vegetative Nervenfasern folgen. Für den motorischen Warmblüternerven wurden entsprechende Untersuchungen von SCHAEFER u. GÖPFERT¹⁹ durchgeführt. „Frequenzspektren“ für vegetative Warmblüternerven liegen unseres Wissens jedoch nicht vor.

Bei der Reizung des Vagusstammes müssen auch die Fragen nach etwaigem Sauerstoffmangel am Ort der Reizelektrode und Einflüssen der Polarisierung erörtert werden.

Die elektrische Vagusreizung bietet folgende Variationsmöglichkeiten:

1. Maximale Reizung (= Erregung sämtlicher Vagusfasern),
2. Untermaximale Reizung (= Erregung nur eines Teiles der Vagusfasern),
3. Änderung der Flußdauer des einzelnen Reizimpulses bzw. Anwendung bestimmter Stromformen und damit selektive Erregung von Fasergruppen,
4. Änderung der Reizimpulsfrequenz,
5. Einseitige und doppelseitige Reizung.

Im folgenden haben wir nur den Einfluß der Reizimpulsfrequenz bei maximaler Reizung des rechten peripheren Vagusstumpfes auf die Schlagfolge des Herzens und den Einfluß von Pharmaka auf den Vagusreizungserfolg unter diesen Bedingungen untersucht. Da die Erregungsfrequenzen der vegetativen Fasern bei natürlicher Innervation niedrig sind (1-bis 10/sec) (vgl. FOLKOW⁷), haben wir auch aus diesem Grunde die gleichen Frequenzen im Experiment benutzt. Durch Variieren der Reizimpuls-

frequenz im Bereich von 0,5—10 Reizimpulsen/sec läßt sich eine gut abgestufte Vagusreizung ohne „escape“* erzielen, worauf auch von ROSEN-BLUETH und SIMEONE¹⁷ hingewiesen wird. Um unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren vergleichen zu können, haben wir jedoch auch höhere Reizfrequenzen (bis zu 100/sec) in unsere Versuche mit einbezogen.

Der Einfluß folgender Pharmaka auf den Vagusreizerfolg unter den von uns gewählten Bedingungen erschien uns von Interesse:

1. *Pernocton und Evipan***. Von GRUBER u. Mitarb.^{11, 12} wurde mitgeteilt, daß Pentobarbital die Herzvaguswirkung abschwächt. Wegen der Wichtigkeit dieses Befundes in Hinblick auf die im Tierversuch häufig angewandten Barbitalnarkosen erschien uns eine Prüfung angezeigt.

2. *d-Tubocurarin (dTC)***. Seitens der Klinik wird berichtet, daß depressorische Kreislaufreflexe infolge von Vaguszerrungen, Kompression von Ganglien usw. durch dTC aufgehoben werden, was tierexperimentell von BURSTEIN u. Mitarb.⁶ untersucht wurde.

3. *Atropin*. Atropin hebt die Vaguswirkung auf die Herzfrequenz sicher auf und kann daher zum Vergleich gut herangezogen werden.

4. *Tetraäthylammonium (TEA)***. TEA kann als Ganglienblocker die Herzvaguswirkung möglicherweise an den intracardialen Ganglien unterbrechen. (In Übereinstimmung mit dem ausländischen Schrifttum wird die Abkürzung TEA gebraucht werden.)

5. *Prostigmin***. Prostigmin muß die Vaguswirkung verstärken. Dabei sollte ferner geprüft werden, bei welchen vagushemmenden Stoffen die Wirkung durch Prostigmin aufgehoben werden kann.

Methodik.

Die Versuche wurden an 25 Hunden in Morphin (4 mg/kg)-Pernocton (50 mg/kg)-; Morphin (4 mg/kg)-Chloralose (80 mg/kg)-Urethan (0,25 g/kg)- oder Morphin (4 mg/kg)-Urethan (1,0 g/kg)-Narkose und an 4 Katzen in Chloralose (80 mg/kg)-Urethan (0,25 g/kg)-Narkose durchgeführt. Nach beidseitiger Vagotomie wurde der rechte periphere Vagusstumpf in eine nach außen isolierte Reizelektrode, die als Stromzuführung zwei Platindrähte enthielt, eingebettet. In einem Teil der Versuche wurden zwei Elektroden angelegt. Durch wechselweises Einschalten der Elektroden konnte geprüft werden, ob Veränderungen an den Elektroden, z. B. Polarisation, die Reizung beeinflussen. Gereizt wurde mit einem Rechteckimpuls-generator (Megatest) mit 0,5; 2; 5; 10; 20; 50 und 100 Impulsen/sec. Die Flußdauer des Einzelimpulses betrug dabei 0,1; 0,5 oder 1,0 msec. Bei Probereizungen wurde die Stromstärke so weit erhöht, daß durch weitere Steigerung keine Zunahme des Reizerfolges mehr eintrat. Vergleichsweise verwendeten wir auch ein Induktorium mit 25 Stromschließungen und -öffnungen/sec (50 Reizimpulse/sec).

* Zur Definition dieses Begriffes siehe S. 572.

** Pernocton (β -bromallyl-butyl-barbitursäures Na) „Riedel de Haën“, Evipan (N-methyl-cyclohexenyl-methyl-barbitursäures Na) „Bayer“, d-Tubocurarin „Hoffmann La Roche“ und „Hamburger Arzneimittelfabrik (HAF)“, Tetramon „Nordmark“ (Tetraäthylammonium) und Prostigmin (Neostigmin) „Hoffmann La Roche“. Wir danken den Herstellerfirmen für die Überlassung der Versuchsmengen.

Die Art der verwendeten LUDWIGSchen Reizelektroden bringt es natürlich mit sich, daß der größte Teil der gemessenen Stromstärke über Nebenschlüsse in der Umgebung des Nerven und der Reizelektrode abfließt. Wie benötigten unter diesen Bedingungen für den einzelnen Rechteckimpuls bei dünneren Nerven 10 mA, bei stärkeren 20 mA Reizstromstärke, um maximale Reizerfolge zu erhalten.

Die Stufen der Impulsfrequenzen wurden jeweils aneinander anschließend eingeschaltet und jede Frequenz für 1,5 min beibehalten. *Verwertet wurde immer diejenige Pulsfrequenz, die sich nach 1 min Reizung eingestellt hatte.* Der Carotis-Sinus wurde beiderseits denerviert, um Änderungen der Pulsfrequenz durch Kreislaufreflexe bei Blutdrucksenkungen möglichst zu verhindern. Zur Ausschaltung von etwa in der Gefäßwand verlaufenden Nerven wurde ein mit Ureacain* getränkter Tupfer in die Carotisbifurcation eingelegt. Die Tiere wurden während des ganzen Versuches mit der Atempumpe gleichmäßig künstlich beatmet. Registriert wurde der arterielle Blutdruck. Die Pulsfrequenz konnte aus den optisch registrierten Blutdruckkurven durch Auszählen der pulsatorischen Schwankungen (pro 20 sec) bestimmt werden. Die Injektionen wurden intravenös verabreicht. Bei einem Teil der Versuche wurde gleichzeitig das EKG am Kathodenstrahl-Oszillographen beobachtet und registriert**.

Befunde.

I. Pulsfrequenzänderung in Abhängigkeit von der Vagusreizfrequenz und die Frage des „escape“.

Das Verhalten der Herzfrequenz unter den von uns gewählten Reizbedingungen des Vagus stellt die Abb. 1 dar. Die Ausgangswerte der Herzfrequenz streuen naturgemäß in den einzelnen Versuchen. Daher sind die Änderungen in Prozent des Ruhewertes angegeben. Die Ausgangswerte sind infolge der Chloralosenarkose, Bivagotomie und Denervierung des Carotis-Sinus durchweg hoch (200—240/min). Für die verschiedenen Reizfrequenzstufen ist eine logarithmische Teilung der Abszisse gewählt, da Änderungen im Bereich der niederen Frequenzstufen relativ stark wirksam sind.

Bei Übergang zur nächst höheren Impulsfrequenz erhält man nach vorübergehend stärkerer Pulsfrequenzabnahme innerhalb 1 min einen gleichbleibenden Wert. Das Minimum für die sich einstellende Pulsfrequenz erzielten wir mit 10—20 Reizen/sec. Bei der nächsten Frequenzstufe von 50 und der folgenden von 100 Impulsen/sec ist die Wiederrücknahme der Pulsfrequenz während fortgesetzter Reizung im allgemeinen stärker, so daß nach 1,5 min höhere Herzfrequenzen gefunden werden, obwohl es kurz nach Einschalten dieser Frequenzstufen zu einem starken Reizerfolg kommt. Man beobachtet also auch mit der von uns gewählten Reizeanordnung ein „escape“ bei höheren Frequenzen.

* 2%iges Anästhesin in wäßriger Urethanlösung, Braun-Melsungen. Ureacain hat den Vorteil, daß das als Lösungsvermittler dienende Urethan abdiffundiert. Das schwer lösliche Anästhesin fällt im Gewebe aus und bildet ein Depot.

** Herr Professor REIN stellte uns freundlicherweise einen geeigneten Oszillographen zur Verfügung, wofür wir an dieser Stelle danken möchten.

Um die Verhältnisse weiter zu klären, haben wir gleichzeitig das EKG registriert. Es zeigte sich, daß fast regelmäßig kurz nach Einschalten der Frequenz von 50 Impulsen/sec eine heterotope Reizbildung einsetzt (Abb. 2a und 2b). Wird die Reizung fortgesetzt, so kann die Reizbildung wieder auf den Sinusknoten übergehen, wobei die Herzfrequenz auch dann noch unter der Ruhefrequenz liegt (Abb. 2c). Sie kann auch wieder auf den AV-Knoten zurückspringen (Abb. 2d).

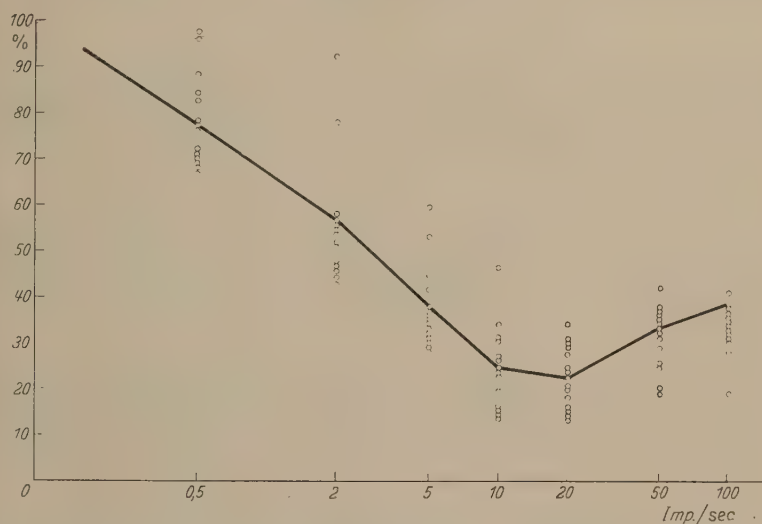


Abb. 1. Änderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Reizimpulsfrequenz des maximal gereizten rechten Vagus. Abszisse: Reizimpulsfrequenz in logarithmischer Teilung, da Änderungen im Bereich der niederen Impulsfrequenzen relativ stark wirksam sind. Ordinate: Prozentuale Änderung der Herzfrequenz (bezogen auf die Ausgangspulsfrequenz = 100%). Die ausgezogene Kurve ist die Mittelwertkurve aus 14 Versuchen an 5 Hunden in Morphin-Chloralose-Narkose.

Für die Abschwächungen des Vagusreizerfolges bei höheren Reizfrequenzen kommen folgende Mechanismen in Betracht:

1. a) Bei der Anwendung von Rechteckimpulsen tritt Polarisation an der Reizstelle ein.

b) Der Nerv wird an der Stelle der Reizelektrode infolge Abtrennung der ihn versorgenden Gefäße mangelhaft versorgt, so daß eine Steigerung des O_2 -Bedarfs bei hochfrequenter Reizung nicht gedeckt werden kann.

2. Es treten Hemmungsvorgänge an etwaigen intracardialen parasympathischen Ganglien auf.

3. Die Acetylcholinbildung an den Vagusendigungen wird bei höheren Frequenzen geringer.

Zu 1a: Eine etwaige Polarisation am Nerven als Ursache des „escape“ glauben wir dadurch ausgeschlossen zu haben, daß wir vergleichsweise

mit einem Induktorium bei einer Impulsfrequenz von 50/sec reizen, wobei sowohl Schließung wie Öffnung als Impuls gezählt sind. Im Vergleich zur Reizung mit Rechteckimpulsen fanden wir keinen Unterschied. Gegen eine Bedeutung der Polarisierung für das Zustandekommen des „escape“ spricht überdies das Verhältnis von Impulsdauer (0,1—1,0 msec) zu -pause, das bei der Impulsfrequenz von 50/sec 1:2000 bis 1:200 beträgt.

Zu 1b: Beim Umschalten von herzferner zu herznaher Elektrode fanden wir sowohl bei Reizung mit Induktorium wie bei Verwendung

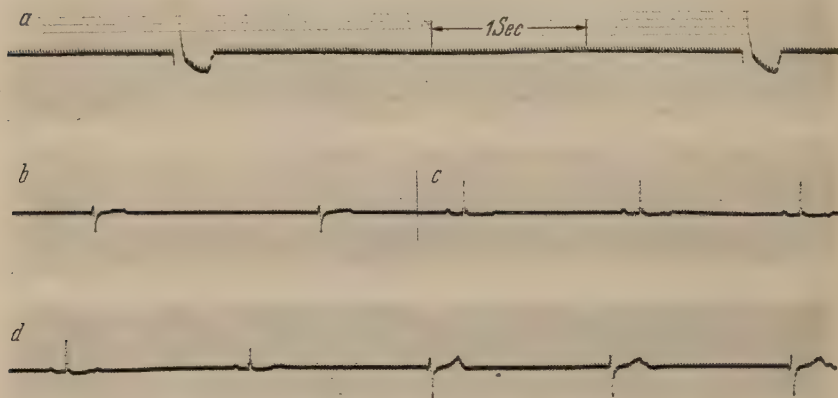


Abb. 2. Versuch vom 2. 5. 1952. Hund in Morphin-Chloralose-Narkose. Thorakale Ableitung des EKG (Herzbasis-Spitze) während fortgesetzter Vagusreizung (50 Impulse/sec, 0,1 msec Impulsdauer, 13 mA). Die kleinen Zacken in der Nulllinie kommen durch Reizeinbruch zustande; sie dienen gleichzeitig als Zeitschreibung. a) Kurz nach Einschalten des Reizstromes. Nach vorübergehendem Herzstillstand ventrikuläre Extrasystolen. b) 1 min nach Reizbeginn Übergang zu Knotenrhythmus. c) 2 min nach Reizbeginn Übergang zu Sinusrhythmus. d) Zurückspringen der Erregungsbildung auf den AV-Knoten.

von Rechteckimpulsen hoher Frequenz eine Zunahme des Reizerfolges, beim Umschalten von herznaher zu herzferner Elektrode dagegen eine Abnahme des Reizerfolges. Dieser Befund spricht nach unserer Auffassung für eine „Ermüdung“ des Nerven, die vermutlich durch Anoxie oder Erschöpfung von „Aktionssubstanzen“ an der Anlegestelle der Elektrode bedingt ist. Die von der herzfernen Reizelektrode ausgelösten Erregungen werden dadurch im Gebiet der mehr cardial liegenden Reizelektrode gehemmt.

Zu 2. Etwaige Hemmungsvorgänge an den intracardialen Ganglien können wir mit unserer Versuchsanordnung nicht mit Sicherheit nachweisen. Analog den Verhältnissen am sympathischen Ganglion (BRONK u. Mitarb.^{1, 2}) möchten wir sie jedoch als möglich ansehen.

Zu 3. Gleiches gilt für die Frage, ob eine Erschöpfung der Acetylcholinbildung an den Vagusendigungen beim Zustandekommen des

„escape“ beteiligt ist. Hierfür kann der Befund sprechen, daß unter Prostigmin bei keiner Frequenz ein „escape“ eintritt (vgl. Abb. 3e).

Nach unseren Erfahrungen kann man mit den niederen Impulsfrequenzen zwischen 2 und 5/sec, bei denen weder „escape“ noch heterotope Reizbildung auftritt, langdauernde Vagusreizungen durchführen. Die resultierende Herzfrequenz bleibt dabei praktisch über lange Zeit konstant. Wir haben so Vagusreizungen bis zu 1 Std durchführen können.

II. Wirkung von Pharmaka.

Die abgestufte Vagusreizung ergibt bis zu den Reizimpulsfrequenzen von 10–20/sec gut reproduzierbare Effekte (vgl. Abb. 1). Daher kann sie dazu dienen, pharmakologische Wirkungen von Stoffen, die einen Einfluß auf die cholinergischen Synapsen oder Nervenendigungen des Herzens haben können, zu prüfen. Die von uns untersuchten Substanzen zeigten schon in üblicher Dosierung deutliche Wirkungen auf den Vagusreizerfolg. Auf eine Festlegung vollständiger Dosiswirkungskurven haben wir vorläufig verzichtet.

Im einzelnen konnten wir folgende Befunde erheben (Abb. 3):

1. *Epivan* (8 Versuche). Durch 25 mg/kg *Epivan* wird der Vagusreizerfolg in sämtlichen Frequenzen um 10–20% verringert. Bei den Frequenzen von 50 und 100/sec tritt deutliches und verstärktes „escape“ ein. Nach 1 min hat sich bei diesen Frequenzstufen eine Herzschlagfolge eingestellt, die um 30–40% höher liegt als ohne *Epivan*. Die Wirkung hält über $\frac{1}{2}$ Std an und kann durch Prostigmin (0,05 mg/kg) sofort aufgehoben werden.

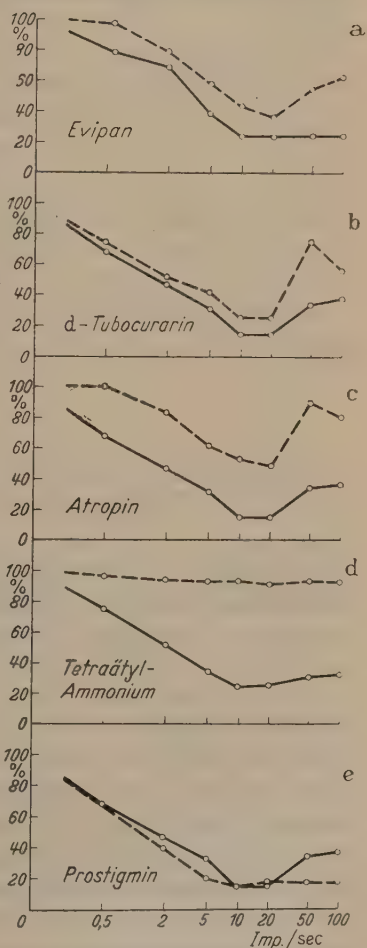


Abb. 3. Wirkung von Pharmaka auf den Vagusreizerfolg. Abszissen: Reizfrequenzstufen in logarithmischer Teilung. Ordinaten: Prozentuale Änderungen der Herzfrequenz (als 100% gilt jeweils diejenige Herzfrequenz, die vor und nach der Reizung — also auch unter der Einwirkung der Substanzen — bestand). Für die Abb. 3a und 3d wurden Versuche gewählt, bei denen die Abschwächung des Vagusreizerfolges unter höheren Reizfrequenzen (50 und 100 Impulse/sec) vor Verabreichung des Pharmakons gering war. Die ausgezogenen Kurven vor, die gestrichelten Kurven nach Verabreichung der Pharmaka.

2. *d-Tubocurarin* (20 Versuche). Nach Injektion von 0,4 mg/kg dTC, einer Dosierung, die beim Hunde gerade zu einer Curarisierung der motorischen Endplatten führt, kommt es zu einer in allen Frequenzen deutlichen Reizerfolgsminderung, die oberhalb der Frequenz von 20/sec sehr stark, in ihrer Größe aber nicht konstant in Erscheinung tritt. Bei den Reizfrequenzen von 50 und 100/sec zeigt sich immer deutliche „escape“-Tendenz, wobei die nach 1 min erhaltenen Werte von Versuch zu Versuch stark streuen (im Gegensatz zum Vagusreizerfolg bei nieder-

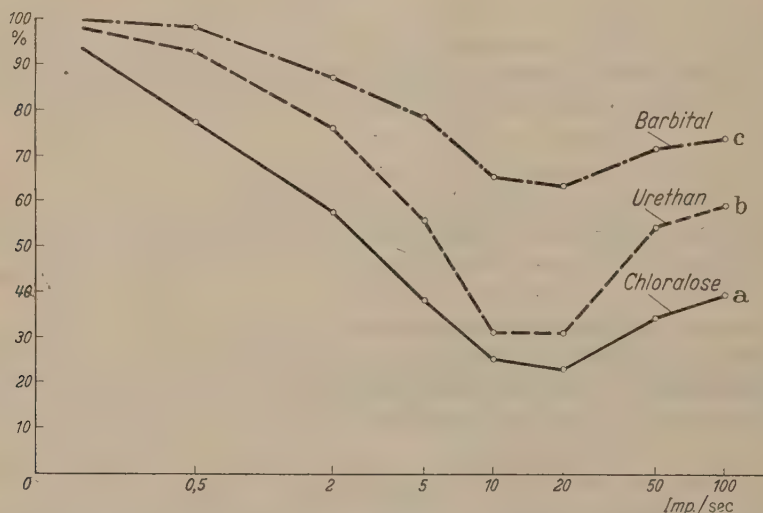


Abb. 4. Wirkung von Narkotica auf den Vagusreizerfolg. Abszisse: Reizfrequenzstufen in logarithmischer Teilung. Ordinate: Prozentuale Änderung der Herzfrequenz (vgl. Abb. 3). a) Mittelwertkurve aus 14 Versuchen mit Morphin-Chloralose. b) 1 Versuch mit Morphin-Urethan. c) Mittelwertkurve aus 4 Versuchen mit Pernocton oder Evipan. Bei 2 Versuchen war das Barbiturat zusätzlich zu einer flachen Chloralose-Narkose gegeben worden.

frequenter Reizung). Die dTC-Wirkung klingt im Verlaufe 1 Std ab. Durch Prostigmin (0,05 mg/kg) ist sie jederzeit aufzuheben.

3. *Atropin* (3 Versuche). Wie zu erwarten war, führt Injektion von 0,06 mg/kg Atropin zu einer starken Abschwächung (30–40%) des Vagusreizerfolges für sämtliche Frequenzen. Bei Reizfrequenzen von 50 und 100/sec beginnen die Verhältnisse unübersichtlich zu werden, da die nach 1 min erhaltenen Werte der Herzschlagfolge stark streuen, so daß quantitative Aussagen bei diesen Frequenzen nicht möglich sind.

4. *Tetraäthylammonium* (3 Versuche). Aus Abb. 3d geht hervor, daß man mit 10 mg/kg TEA eine völlige Aufhebung des Vagusreizerfolges in sämtlichen Frequenzen erzielen kann. Auch dieser Effekt ist durch Prostigmin (0,05 mg/kg) aufzuheben.

5. *Prostigmin* (10 Versuche). Injektion von 0,05 mg/kg *Prostigmin* führt in sämtlichen Frequenzen zu einer Verstärkung des Vagusreizerfolges. „Escape“ tritt im allgemeinen nicht ein. Mit Frequenzen von 10/sec sind offenbar schon maximale Reizerfolge zu erzielen. Es ist noch zu erwähnen, daß *Prostigmin* trotz Bivagotomie die Herzfrequenz vorübergehend um 10—15% vermindert.

Es zeigte sich also, daß auch bei den niederen Impulsfrequenzen Abschwächungen des Vagusreizerfolges (bzw. Verstärkung unter *Prostigmin*) zu beobachten sind. Im Bereich der höheren Reizfrequenzen (50 bis 100/sec) ist die prozentuale Änderung des Reizerfolges unter dem Einfluß von Pharmaka durchweg stärker, jedoch variabel und schwierig zu beurteilen, was im Hinblick auf die oben mitgeteilten Befunde über die Eigenwirkungen dieser Frequenzen erklärlich ist.

Abb. 4 zeigt den Einfluß einer verschiedenartigen Narkose auf den Vagusreizerfolg. Es handelt sich um Versuche in Morphin-Pernocton-, Morphin-Urethan- und Morphin-Chloralose-Narkose. Urethan führt zu einer mäßigen, Barbitol zu einer stärkeren Abschwächung des Vagusreizerfolges. In der Kurve c sind die angegebenen Werte Mittelwerte von 4 Versuchen, von denen in 2 Versuchen Pernocton während einer flachen Morphin-Chloralose-Narkose gegeben wurde.

Diskussion.

In unseren Versuchen konnten wir die Befunde von ROSENBLUETH und SIMEONE¹⁷ über die Abhängigkeit der Herzfrequenz von der Reizimpulsfrequenz bei Vagusreizung bestätigen. Bei höheren Reizintensitäten, bei denen anzunehmen ist, daß sämtliche (oder nahezu sämtliche) Fasern des Vagus erregt werden, läßt sich der Reizerfolg durch Änderung der Reizimpulsfrequenz gut abstufen, unseres Erachtens sogar besser als mit Änderung der Stromstärke bei konstanter Reizfrequenz. Denn hierbei haben Unregelmäßigkeiten in der Elektrodenlage am Nerven und Nebenschlüsse im Reizstromkreis leicht Einfluß auf die Stromverteilung im Nerven. Da die neuzeitlichen Reizgeräte zudem eine einfache und gut reproduzierbare Abstufung der Reizimpulsfrequenzen ermöglichen, halten wir diese Art der Vagusreizung für zweckmäßiger. Eine Mitreizung von sympathischen Fasern scheint das Ergebnis nicht wesentlich zu beeinflussen. Zumindest lassen sich mit den niederen Impulsfrequenzen recht konstant bleibende Abnahmen der Herzfrequenz erzielen.

In Übereinstimmung mit ROSENBLUETH und SIMEONE¹⁷ fanden wir, daß mit Reizimpulsfrequenzen von 2—5/sec die Herzfrequenz um 30 bis 50% des Ausgangswertes gemindert wird. Die sich einstellenden Herzfrequenzen bleiben bei fortgesetzter Reizung weitgehend konstant, worauf auch von ROSENBLUETH und SIMEONE¹⁷ hingewiesen wurde.

I. Zur Frage des „escape“.

Mit dem Ausdruck „escape“ bezeichnet man die Tatsache, daß nach einem durch Vagusreizung hervorgerufenen Herzstillstand wieder Herzkontraktionen auftreten.

Im Beginn einer hochfrequenten Vagusreizung handelt es sich dabei um das Einspringen tieferer Reizbildungszentren, wie aus EKG-Befunden hervorgeht. Das bedeutet, daß bei dieser Art der Vagusreizung das eigentliche Versuchsobjekt, der Sinusknoten und seine Erregungsbildung, gegen ein anderes Versuchsobjekt, den AV-Knoten oder ventrikuläre Zentren, in unübersichtlicher Weise ausgewechselt wird. Ist die Erregbarkeit dieser Zentren durch Pharmaka herabgesetzt, so wird allein hierdurch der Vagusreizerfolg stärker, da die heterotopen Zentren dann später einspringen und somit ein Herzstillstand unter Vagusreizung länger dauert. Darüberhinaus könnte auch die Eigenrhythmik der Zentren durch Pharmaka beeinflußt sein. An diese Möglichkeiten muß unseres Erachtens bei der besonders von GREMELS⁹ untersuchten sogenannten Vagussensibilisierung unter Digitalis gedacht werden.

Wird eine hochfrequente Reizung weiter fortgesetzt, so geht die Erregungsbildung nach unseren Befunden schließlich wieder auf den Sinusknoten über. Es ergibt sich die Frage, worauf diese Erscheinung zurückzuführen ist. Folgende Mechanismen können unseres Erachtens hieran beteiligt sein:

1. Der Blutdruckabfall führt zu einer sympathischen Gegenregulation oder — bei ausgeschalteten Pressorezeptoren — zu einer Minderdurchblutung des ZNS mit ihren Folgeerscheinungen (z. B. Adrenalinausschüttung durch Asphyxie).

2. Bei hochfrequenter Reizung können an etwaigen intracardialen, parasymphathischen Ganglien Hemmungsvorgänge eintreten. BRONK u. Mitarb.^{1, 2} sahen bei ihren Untersuchungen über die sympathische Erregungsübertragung im Ganglion stellatum, daß das postganglionäre Aktionspotential bei hochfrequenter (über 40/sec) präganglionärer Reizung kleiner wird.

Nach BROWN und FELDBERG⁵ nimmt die Acetylcholinfreisetzung aus einem Ganglion bei präganglionärer Reizung schon mit 17 Impulsen/sec deutlich ab (Ausgangswert: 0,09 γ ACh/5min. Nach 40 min Reizung: 0,02 γ ACh/5 min). Es ist also denkbar, daß bei hochfrequenter Reizung bereits eine Blockierung intracardialer Ganglien eintritt und die eigentlichen postganglionären Vagusendigungen nicht mehr erregt werden.

3. Am Reizort des Vagusstammes wird man zweckmäßig einen höheren Aktivitätsstoffwechsel vermeiden, zumindest, wenn die Reizung über längere Zeit fortgesetzt wird. Da der Nerv notwendigerweise auf einer Strecke von etwa 1 cm freipräpariert werden muß, stört man seine Blutversorgung. Der Abtransport der Endprodukte und die Versorgung mit

Sauerstoff erfolgen dann nicht mehr über das Capillarnetz, sondern durch Diffusion in und aus der Umgebung des Nerven. Bei höherem Aktivitätsstoffwechsel besteht zweifellos die Möglichkeit einer Mangelversorgung:

Berechnet man näherungsweise die kritischen Durchmesser der Nerven für eine ausreichende O_2 -Versorgung bei Diffusion des Sauerstoffs von außen, so kommt man zu folgender Überschlagsrechnung:

Die Gleichung für den Grenzradius r_0 ist $r_0 = \sqrt{\frac{4 D c}{A}}$. Darin ist D die Diffusionskonstante für O_2 im Gewebe ($1,7 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^3 O_2/\text{min} \cdot \text{Atm.}$); c ist der O_2 -Teildruck in Atm. (bei atmosphärischer Luft = 0,2). A ist der Sauerstoffverbrauch in $\text{cm}^3 O_2/\text{g (feucht) \cdot min.}$ Für den Warmblüternerven sind Sauerstoffsverbrauchs-werte bei GERARD⁸ angegeben. Als abgerundeten Zahlenwert für den Nervus vagus des Hundes entnehmen wir der Tabelle (S. 487) $200 \text{ cm}^3 O_2/\text{g} \cdot h$. Dies entspricht $0,003 \text{ cm}^3 O_2/\text{g} \cdot \text{min.}$ Hieraus errechnet sich ein Grenzradius von 0,7 mm und ein Grenzdurchmesser von 1,4 mm.

Nimmt man für den Tätigkeitsstoffwechsel des Nerven den 3fachen Wert des Ruhestoffwechsels an, so ist $A = 0,01$ (abgerundet). Daraus errechnet sich ein Grenzradius von 0,37 mm und ein Grenzdurchmesser von $\leq 0,8 \text{ mm}$. Hierbei ist allerdings der Aktivitätsstoffwechsel (mit dem 3fachen Wert des Ruhestoffwechsels) hoch eingesetzt. Es ergibt sich jedoch, daß die kritischen Durchmesser im Bereich von 1 mm liegen. Hinzu kommt, daß die O_2 -Diffusion durch die Reizelektrode behindert wird. Eine genauere Berechnung erscheint somit nicht sinnvoll.

Diese Abschätzung zeigt, daß man zweckmäßigerweise den Aktivitätsstoffwechsel des Nerven so niedrig wie möglich hält, d. h. daß man für die Vagusreizung am besten nur niedere Impulsfrequenzen verwendet. Nach unseren Erfahrungen vermeidet man damit auch heterotope Reizbildung im Herzen und Blutdrucksenkungen. Im Reizfrequenzbereich von 0,5—10 Impulsen/sec sind die Versuchsbedingungen optimal, während der Vagusreizerfolg bei der Anwendung höherer Reizfrequenzen (20—100/sec) variabel und aus den genannten Gründen schwierig zu beurteilen ist.

II. Zur Wirkung von Pharmaka.

Die von uns untersuchten Pharmaka Barbiturate, Urethan, d-Tubocurarin, Atropin und Tetraäthylammonium schwächen die Vaguswirkung auf die Herzfrequenz ab. Dabei sind die Effekte — als prozentuale Änderungen ausgedrückt — bei Vagusreizungen mit niederen Reizimpulsfrequenzen im Vergleich zu denen bei hochfrequenter Reizung relativ gering. Eine Ausnahme bildet in unseren Versuchen Tetraäthylammonium, das in der von uns angewandten Dosierung die Vaguswirkung bei allen Frequenzstufen fast völlig aufhebt.

Als Angriffspunkte der Pharmaka kommen sowohl die Synapsen in den parasympathischen Herzganglien wie auch die Endigungen der postganglionären Fasern in Betracht. Da beide cholinergischer Natur sind, dürfte kein prinzipieller Unterschied bestehen. Eine weitere Analyse erscheint an dem komplexen System der vagalen Herzinnervation kaum

durchführbar. Wollte man speziell die Wirkungen an parasympathischen Ganglien untersuchen, so wäre das Ganglion ciliare ein geeigneteres Versuchsobjekt.

Es zeigte sich, daß in dem Frequenzbereich, der bei der natürlichen vegetativen Innervation in Betracht kommt, grundsätzlich dieselben Effekte wie bei hochfrequenter Reizung auftreten. Dieser Befund war nicht mit Sicherheit vorauszusagen. Wenn man das Acetylcholin als den Überträgerstoff ansieht, so hängt das Resultat der Vagusreizung ab:

1. Von der an den Synapsen freigesetzten bzw. vorhandenen ACh-Menge. Sie ist ihrerseits wieder von der Reizimpulsfrequenz und vielleicht auch von der Dauer der Reizung bestimmt.

2. Von der Dosiswirkungskurve des ACh.

3. Von der durch Pharmaka hervorgerufenen Schwellenänderung des Erfolgsorganes (Ganglienzellen der parasympathischen Herzganglien und Reizbildungssystem des Herzens).

Die relativ geringere Wirkung der Pharmaka auf den Vagusreizerfolg bei Reizung mit niederen Impulsfrequenzen möchten wir damit erklären, daß die pro Erregung freigesetzten ACh-Mengen die für die Erregungsübertragung erforderlichen Mindestkonzentrationen überschreiten. Dadurch werden relativ mehr Synapsen bei Gegenwart blockender Substanzen intakt bleiben. (Auch die neuromuskuläre Erregungsübertragung zeigt eine unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Endplatten desselben Muskels gegenüber dTC.) Ein solcher „Sicherheitsfaktor“ der Erregungsübertragung ist kein Sonderfall. Er besteht auch beim Nervenaktionspotential und beim Endplattenpotential. Aus dem Gebiet der Pharmakologie ist die partiell curarisierte Endplatte eine Parallele: Einzelne Nervenereignisse werden noch übertragen, während sich bei tetanischer Erregung bereits „Hemmungen“ zeigen.

Zusammenfassung.

An Hunden und Katzen in Narkose wurden Reizungen des rechten Vagus mit verschiedenen Impulsfrequenzen (0,5—100/sec) durchgeführt. Beide Vagi wurden durchtrennt, die Carotis-Sinus denerviert.

Es ergab sich, daß bei den niederen Impulsfrequenzen kein „escape“ eintritt. Die Herzfrequenz nimmt mit 2—5 Impulsen/sec um 30—50% des Ausgangswertes ab. Das Maximum des Vagusreizerfolges wird mit 10 Impulsen/sec erreicht. Über 10 Impulsen/sec sind die Verhältnisse durch heterotope Erregungsbildung im Herzen und Ermüdungsprozesse an der Reizstelle des Nervenstammes kompliziert. Bei höheren Reizimpulsfolgen (über 20/sec) wird bei fortgesetzter Reizung der Erfolg geringer. Die hierfür in Betracht kommenden Möglichkeiten werden diskutiert.

Barbiturate, Urethan, d-Tubocurarin, Atropin und Tetraäthylammonium schwächen den Vagusreizerfolg ab oder heben ihn auf. Prostigmin verstärkt den Vagusreizerfolg. Bei den höheren Reizimpulsfrequenzen tritt dabei kein „escape“ ein. Prostigmin wirkt gegenüber Barbituraten, Urethan, d-Tubocurarin und Tetraäthylammonium antagonistisch.

Literatur.

- ¹ BRONK, D. W., S. S. TOWER and D. Y. SOLANDT: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **32**, 1659 (1935). — ² BRONK, D. W., and R. J. PUMPHREY: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **32**, 1661 (1935). — ³ BRONK, D. W.: J. Neurophysiol. **2**, 380 (1939). — ⁴ BROWN, G. L.: J. of Physiol. **89**, 220 (1937). — ⁵ BROWN, G. L., and W. FELDBERG: J. of Physiol. **88**, 265 (1937). — ⁶ BURSTEIN, C. L., A. JACKSON, H. F. BISHOP and E. A. ROVENSTINE: Anaesthesiology **11**, 409 (1950). — ⁷ FOLKOW, B.: Acta Physiol. Scand. **25**, 49 (1952). — ⁸ GERARD, R. W.: Physiologic. Rev. **12**, 469 (1932). — ⁹ GREMELS, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **179**, 360 (1935). — ¹⁰ GROSSE-BROCKHOFF, F., u. H. MERCKER: Pflügers Arch. **248**, 454 (1944). — ¹¹ GRUBER jr., C. M., and C. M. GRUBER: Amer. J. Physiol. **129**, 14 (1940); Ref. Rona-Ber. **129**, 219 (1942). — ¹² GRUBER, C. M., V. G. HAURY and C. M. GRUBER jr.: J. of Pharmacol. **63**, 239 (1938); Ref. Rona-Ber. **111**, 164 (1939). — ¹³ KUNTZ, A.: „The autonomic nervous system“. Philadelphia 1947. — ¹⁴ LAWRENTJEW, B. J.: Z. mikrosk.-anat. Forschg. **16**, 383 (1929). — ¹⁵ NAESS, K.: Acta Physiol. Scand. **19**, 187 (1949). — ¹⁶ NAESS, K.: Acta Pharmacol. et Toxicol. **8**, 137, 149 (1952). — ¹⁷ ROSENBLUETH, A., and F. A. SIMEONE: Amer. J. Physiol. **110**, 42 (1934). — ¹⁸ SCHAEFER, H.: Elektrophysiologie I, S. 374. Wien 1940. — ¹⁹ SCHAEFER, H., u. K. GÖPFERT: Pflügers Arch. **244**, 459 (1941). — ²⁰ WOOLLARD, H. H.: Brit. J. Anat. **60**, 345 (1926).

Dr. W.-D. ERDMANN, Göttingen, Geiststraße 9, Pharmakol. Institut.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Professor Dr. L. LENDLE).

Elektrophysiologische Untersuchungen am Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers (*Dytiscus marginalis* L.).

Von

W.-D. ERDMANN.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juni 1952.)

Für die Analyse der Wirkungsweise insecticider Stoffe wurde von FRITSCH und KRUPP⁶ ein isoliertes Bauchmark-Ganglien-Präparat des Gelbrandkäfers (*Dytiscus marginalis* L.) beschrieben. An diesem Versuchsobjekt können Einwirkungen auf die isolierten, untersten Ganglien des Bauchmarks und — nach deren Resektion — auch auf die periphere Abdominalmuskulatur geprüft werden, wenn man Gifte in den Abdominalraum durchspülend injiziert. Die an dem neuen Präparat durchgeführten Untersuchungen (FRITSCH⁵, KRUPP¹¹, STAPENHORST¹⁵, FRITSCH und KRUPP⁶, KRUPP, LENDLE und STAPENHORST^{12, 13}) über Insecticide und Pharmaka des Nervensystems hatten das besondere Ziel, die Frage der Überträgerstoffe im Nerv-Muskel-System zu klären. Die Ergebnisse erbrachten jedoch keinen Beweis dafür, daß ein uns bekannter Stoff bei der synaptischen Erregungsübertragung des Insekts eine Rolle spielt (vgl. auch BACQ¹, FLOREY³, KNOWLTON⁹ und v. BUDENBROCK²).

Die günstigen anatomischen Bedingungen legten den Gedanken nahe, die elektrophysiologischen Daten von Nerv und Muskel des Gelbrandkäfers zu ermitteln, da vielleicht auf diesem Wege — im Vergleich zu Erfahrungen am Wirbeltier — ein Einblick in den Überträgermechanismus ermöglicht wird. Folgende Aufgaben waren dabei zu beantworten:

1. Die elektrischen Erregbarkeitsbedingungen des prä- und postganglionären Nerven und des Muskels.
2. Die Einflüsse der Reizfrequenz auf die Leistung des direkt und indirekt gereizten Muskels.
3. Die spezifischen pharmakologischen Fragen sollten auf die Wirkungen von Curarin und Prostigmin bei direkter und indirekter Reizung der Abdominalmuskulatur beschränkt bleiben.

Methodik.

Das isolierte Ganglien-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers wurde nach der von FRITSCH u. KRUPP⁶ angegebenen Methode hergestellt. Das Abdomen wurde mit Nadeln auf einem mit Gummi und Fließpapier überzogenen Korkstück fixiert. Die isolierten Nervenfasern konnten dann mit ihrer Ganglienkette auf dem mit Insekten-RINGER-Lösung (vgl. FRITSCH u. KRUPP⁶) getränkten Fließpapier ausgebreitet werden. Als indifferente Elektrode diente ein in etwa 1 cm Entfernung vom Nerven (und parallel zu ihm) am Korken fixierter Platindraht, als differente Elektrode ein flexibler Platindraht, der je nach Aufgabe an das obere (2.—3. Abdominalganglion) oder untere (4.—5. Abdominalganglion) Ende der Ganglienkette oder an den postganglionären Nerven gelegt wurde. Zum Zwecke der direkten Muskelreizung wurde eine in die Analöffnung des Insekts eingeschobene Wollfadenelektrode benutzt (Abb. 1).

Nach Fixation des Präparates und Registrierung der spontanen Automatie wurde die Chronaxie am 2.—3. und 4.—5. Abdominalganglion, die des postganglionären Nerven und des Muskels gemessen. Die Ganglien wurden reseziert und die Chronaxiewerte des postganglionären Nerven und des Muskels bis zu 60 min danach wiederholt bestimmt.

Für die Reizung wurde ein Rechteckimpulsgenerator (Megatest*) mit hohem innerem Widerstand verwendet; der Widerstand des Versuchsobjekts spielt daher praktisch keine Rolle. Reizfrequenz, -impulsdauer und -stromstärke können bei diesem Gerät unabhängig voneinander variiert werden. Gereizt wurde bei supramaximaler Reizstromintensität (meist 5—10 mA) mit Impulsfrequenzen von 0,2 bis 100/sec. Der Reizerfolg blieb am besten reproduzierbar, wenn die Impulsdauer des einzelnen Impulses im Bereich des doppelten bis dreifachen Chronaxiewertes lag (2—4 msec). Die Elektrodenlage bei indirekter und direkter Reizung entsprach der für die Chronaxiebestimmung beschriebenen Anordnung.

Das Nerv-Muskel-Präparat kann bis zu einer Reizversuchsdauer von 5 Std benutzt werden. Zimmertemperatur erwies sich dabei als optimal.

Die Substanzen (bzw. Insekten-RINGER zum Auswaschen) wurden mittels einer gebogenen Nadel in Mengen von jeweils 1,5 cm³ in das Abdomen durchspülend

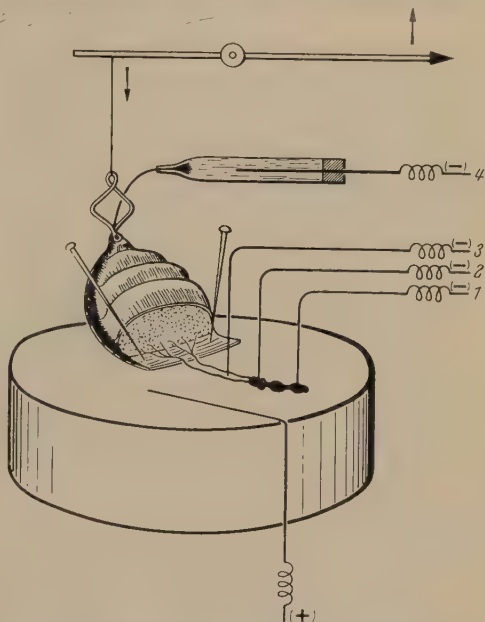


Abb. 1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung bei elektrischer Reizung des Ganglien-Nerv-Muskel-Präparates des Gelbrandkäfers. Folgende Elektrodenkombinationen wurden bei den Chronaxiemessungen benutzt: Am 2.—3. Abdominalganglion (+) und (—) 1, am 4.—5. Abdominalganglion (+) und (—) 2, an den postganglionären Nerven (+) und (—) 3, an den Muskeln (+) und (—) 4. Die beiden letzten Kombinationen wurden nach Ganglienresektion zur indirekten und direkten Muskelreizung verwendet.

* s. Fußnote S. 578.

injiziert. Durch entsprechende Lagerung der Korkplatte wurde ein schnelles Abtropfen der überschüssigen Flüssigkeitsmengen ermöglicht. Folgende Pharmaka wurden verwendet: d-Tubocurarin (dTC) „Hoffmann La-Roche“, Calebassen-Curare WS 897 (ein Versuchspräparat der Fa. Boehringer/Mannheim) und Prostigmin (Neostigmin) „Hoffmann La-Roche“*.

Ergebnisse.

I. Chronaximetrische Untersuchungen.

An 17 verschiedenen Präparaten wurde die Chronaxie am 2.—3. und 4.—5. Abdominalganglion sowie die des postganglionären Nerven und des Muskels bestimmt. Die Werte lagen für Ganglien, Nerv und Muskel durchweg bei 1,3 msec. In drei Versuchen wurde am postganglionären Nerven eine abweichende Chronaxie von 0,6 msec gemessen, die bei zwei der Präparate nach Ganglienresektion auf den Wert von 1,5 msec anstieg. Bei allen anderen Versuchen wurde die Chronaxie von Nerv und Muskel durch Ganglienresektion nicht verändert.

Die bei den Chronaxiebestimmungen ermittelten Rheobasen streuen natürlich sehr, da ihre Größen durch kleine Änderungen der Elektroden- und Nervenlage sowie durch Feuchtigkeitsveränderungen des Fließpapiers stark beeinflusst werden. Die absoluten Werte schwankten zwischen 0,1 und 3,0 mA. Es zeigte sich jedoch, daß die an den Ganglien gemessenen Rheobasen durchweg den 3—5fachen Wert der Rheobasen von Nerven und Muskeln hatten.

In zwei Fällen war die Chronaxie auch nach Verabreichung von Curare gemessen worden. Die Nervenchronaxie hatte sich nicht verändert, die Muskelchronaxie dagegen war von 1,3 auf 13,0 msec angestiegen.

II. Einflüsse der Reizfrequenz auf die Muskelleistung.

Das Bild einer indirekten Reizung mit 0,5 Impulsen/sec gibt Abb. 2 wieder. Mit den höheren Impulsfrequenzen wird die Hubhöhe des gereizten Insektenmuskels entsprechend größer. An 6 verschiedenen Präparaten wurden „Frequenzspektren“ der durch indirekte und direkte Reizung ausgelösten Muskelkontraktionen des Abdomens registriert, d. h. es wurde für jeweils zwei Minuten bei einer Reizpause von je einer Minute mit den Frequenzen von 0,5; 2; 5; 10; 20; 50 und 100 Impulsen/sec elektrisch gereizt. Abb. 3 zeigt als Ausschnitt aus einem solchen Frequenzspektrum einen bei indirekter Reizung mit 20 Impulsen/sec für 2 min ausgelösten Tetanus.

Ab 10 Impulsen/sec wird der Tetanus vollständig. Die Amplitude der Muskelkontraktion nimmt bei direkter wie bei indirekter Reizung bis zu der Frequenz von 20 Impulsen/sec zu. Bei 50 und 100 Impulsen/sec wird die Hubhöhe wieder kleiner (vgl. Abb. 4, ausgezogene Kurve).

* Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die leihweise Überlassung des Reizgerätes Megatest, den Firmen „Hoffmann La Roche“ und „Boehringer“ für die Überlassung der Versuchssubstanzen.

Bei sämtlichen geprüften Reizfrequenzen zeigen die Tetani ein in sich gleichmäßiges und gut reproduzierbares Bild. Eine Tetanus-Erschöpfung (= Absinken der Amplitude unter fortlaufender Reizung) tritt bei direkter wie bei indirekter Reizung gewöhnlich erst nach 3—5 min Dauerreizung mit 100 Impulsen/sec (gelegentlich mit 50 Impulsen/sec) ein. Die durch niedrigere Reizfrequenzen ausgelösten Tetani sind praktisch nicht erschöpfbar. Wir haben — selbst mit der Frequenz von 50/sec — Dauerreizungen über eine halbe Stunde durchgeführt, ohne daß eine Amplitudenminderung des Tetanus zu beobachten war.

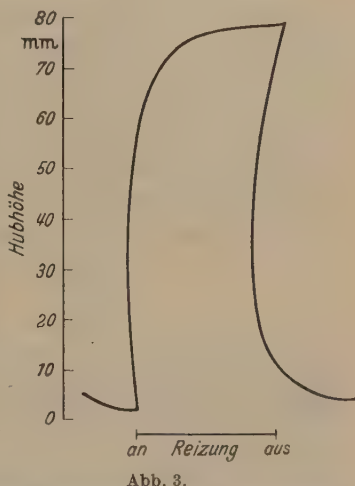
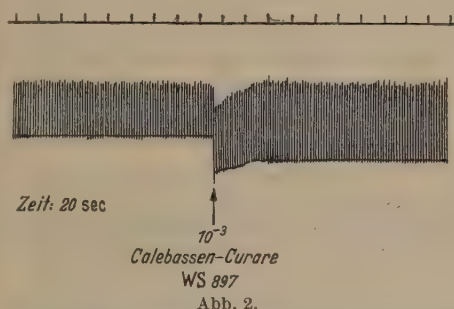


Abb. 2. Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers. Indirekte Muskelreizung mit 0,5 Impulsen/sec. Injektion von 10^{-3} Calebassen-Curare (↑) führt zu einer Verstärkung des Reizerfolges. Zeit: 20 sec.

Abb. 3. Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers. Indirekte Muskelreizung mit 20 Impulsen/sec. Dauer der Reizung: 2 min.

Nach Ausschalten des elektrischen Reizes kehrt die indirekt gereizte Abdominalmuskulatur schnell in ihre Ruhelage zurück. Im Gegensatz dazu neigt der durch direkte Reizung ausgelöste Tetanus zu Nachkontrakturen, so daß das Präparat erst 2 bis 3 min nach Ausschalten des elektrischen Reizes in seine Ausgangslage zurückkehrt.

III. Wirkung von Curarin und Prostigmin.

Die Wirkung von Curarin und Prostigmin wurde an 17 Präparaten in mehr als 30 Einzelversuchen geprüft. Injektion von dTC (bzw. Calebassen-Curare) während indirekter elektrischer Reizung mit niederen Frequenzen (0,2—5 Imp./sec) führt erst in Konzentrationen von 10^{-3} (bzw. 10^{-4}) zu einer Veränderung des Reizerfolges: die Amplitude der Muskelkontraktion wird größer (Abb. 2 und 4). Dieser Effekt ist auswaschbar, so daß nicht entschieden werden kann, ob eine auf Curare folgende Prostigmininjektion (10^{-4}) spezifisch wirksam ist. Eine zuvor gegebene Injektion von Prostigmin (10^{-4}) verändert den Curare-Effekt nicht.

Bei Anwendung *höherer* Reizfrequenzen (10—100 Imp./sec) führt dTC (10^{-3} bis 2×10^{-3}) oder Calebassen-Curare (10^{-4} bis 10^{-3}) stets zu einer deutlichen Abschwächung der durch indirekte Reizung ausgelösten Muskelkontraktionen. Die Amplituden werden kleiner (vgl. Abb. 4), die Erschöpfung der Tetani setzt früher und schon bei niederen

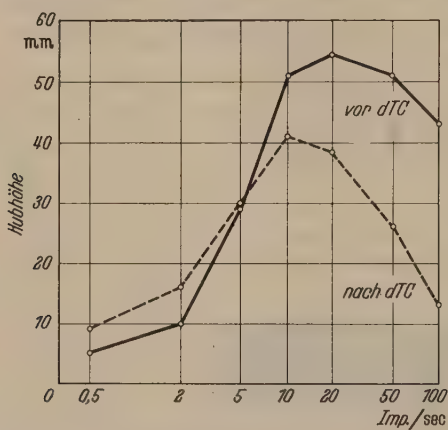


Abb. 4. Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers. Indirekte Muskelreizung. Abszisse: Das untersuchte „Frequenzspektrum“ in logarithmischer Aufteilung. Ordinate: Der Reizerfolg in Millimeter der Hubhöhe (Amplitude). — vor 10^{-3} dTC, — — — nach 10^{-3} dTC.

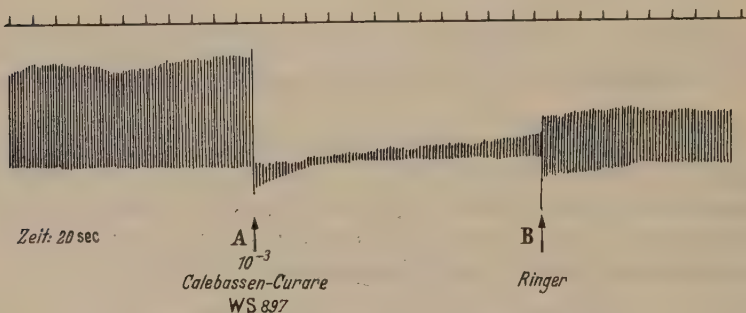


Abb. 5. Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers. Indirekte Muskelreizung mit 100 Impulsen/sec, alternierend 1 sec Reizung und 2 sec Reizpause. Injektion von 10^{-3} Calebassen-Curare (A) führt zu starker Abschwächung des Reizerfolges. Auswaschen mit Insekten-RINGER (B) läßt den Reizerfolg wieder zunehmen. Zeit: 20 sec.

Frequenzen ein. Gelegentlich kommt es zu einer völligen Aufhebung der tetanischen Muskelkontraktionen, während der Einzelreizerfolg kaum vermindert ist. Die Amplituden der durch direkte Muskelreizung ausgelösten Kontraktionen sind in diesem Stadium für alle geprüften Frequenzen gegen vorher nicht verändert oder nur wenig abgeschwächt. Die bei direkter Muskelreizung zu beobachtende Nachkontraktur-

neigung wird durch Curare verstärkt, so daß das Präparat erst 5 bis 7 min nach Reizende wieder annähernd seine Ausgangslage erreicht.

Bei kurzfristig intermittierender Reizung mit Frequenzen, die im „Frequenzspektrum“ der Abdominalmuskulatur oberhalb der zu maximalem Reizerfolg führenden Frequenz (= 20 Imp./sec) liegen (z. B. 50 Imp./sec), wird ein Curare-Effekt auf das indirekt gereizte Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers am deutlichsten (Abb. 5).

Prostigmin (10^{-4}) hat bei Anwendung höherer Reizfrequenzen eine den Reizerfolg abschwächende Eigenwirkung. Eine antagonistische Wirkung zu Curare kann mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden: Curare vermindert auch nach vorheriger Verabreichung von Prostigmin den Reizerfolg. Wird Prostigmin in das curarisierte Nerv-Muskel-Präparat injiziert, so kommt es zu einer schnellen und deutlichen Verbesserung der Muskelleistung; der Grad der Decurarisierung ist jedoch oft nicht stärker als der, den man auch mit einer durchspülenden RINGER-Injektion zu erreichen pflegt.

Diskussion.

Zu I. Chronaxiebestimmungen an Insektennerven liegen unseres Wissens bisher nicht vor. In der Literatur finden sich nur vereinzelt Angaben über Chronaxiewerte von Insektenmuskeln: Flugmuskeln von *Calopteryx* 0,48—0,72 msec, Flugmuskeln von *Bombus* 1,84 msec, Flugmuskeln von *Calliphora* 0,8—1,12 msec (FRÉDERICQ⁴)*. Diese Zahlen liegen etwa in der Größenordnung der von uns gemessenen Werte (1,3 msec), obwohl es sich bei den untersuchten Muskeln des Gelbrandkäfers nicht um Flugmuskeln handelte. Nur mit Zurückhaltung läßt sich die gefundene Chronaxie mit der anderer Arten unter den Wirbellosen oder Wirbeltieren vergleichen, da die Chronaxiewerte je nach Lebensweise eines Tieres oder Aufgabe eines Organes schwanken: Bei den sehr langsamen Schnecken und Muscheln erreichen sie maximale Werte (8—30 msec), beim Skelettmuskelnerv des Warmblüters (M. biceps des Menschen) sind sie dagegen minimal (0,15 msec) (v. BUDDENBROCK²). Die motorische Leistung der quergestreiften Insektenmuskulatur (namentlich der Flugmuskeln) ist sicher erheblich. Es erscheint verständlich, wenn auch ihre Leitungsgeschwindigkeit und damit ihr Chronaxiewert den entsprechenden Daten des quergestreiften Wirbeltiermuskels nahekommen.

Die von uns erhobenen chronaximetrischen Befunde zeigen folgende Besonderheiten:

1. Die an den Ganglien gemessenen Chronaxiewerte unterscheiden sich nicht von den am postganglionären Nerven gemessenen Werten. Dabei läßt sich jedoch nicht entscheiden, welches erregbare Gebilde erfaßt wird, wenn die Reizelektrode den Ganglien anliegt. Ein Teil der Nervenfasern wird sicher auch schon in den oberen Ganglien umgeschaltet. Es besteht also die Möglichkeit, daß sämtliche gemessenen Chronaxiewerte Ausdruck der *postganglionären* Erregbarkeit sind.

* Für freundliche Beratung, Zahlenangaben und Literaturhinweise sind wir Herrn Professor AUTRUM zu großem Dank verpflichtet.

2. Der von uns gefundene Wert für die Chronaxie des *Dytiscus*-Nerven hatte die gleiche Größe wie der des zugehörigen Muskels. Dieser Befund wäre somit ein Beispiel für den von LAPICQUE (nach SCHAEFER¹⁴) geforderten „neuromuskulären Isochronismus“, der für eine optimale Erregungsübertragung notwendig sein soll. Darüberhinaus würde auch das Ansteigen der Muskelchronaxie nach Curarisierung auf das Zehnfache des vorher gemessenen Wertes bei gleichbleibender Nervenchronaxie („neuromuskulärer Heterochronismus“) die LAPICQUESche Theorie der neuromuskulären Erregungsübertragung bestätigen. Fraglich bleibt jedoch dabei, ob die vor Verabreichung von dTC gemessene Muskelchronaxie wirklich der Erregbarkeit des *Muskels* entsprach und nicht ebenfalls Ausdruck der (intramuralen) Nervenirregbarkeit war. Unter dieser Annahme würde die tatsächliche Muskelchronaxie erst nach Curarisierung in Erscheinung treten können.

Vielleicht kann man den Befund, daß die am Muskel gemessene Chronaxie nach Curare von 1,3 auf 13,0 msec anstieg, als Beweis dafür ansehen, daß tatsächlich die *Muskel*- und nicht die *Nerven*irregbarkeit bei der Messung erfaßt wurde. Zum Zeitpunkt dieses ausgeprägten „neuromuskulären Heterochronismus“ war der Erfolg der indirekten Muskelreizung jedoch nicht aufgehoben, wie man erwarten müßte, wenn die LAPICQUESche Theorie der synaptischen Erregungsübertragung zuträfe. Es mag freilich eingeräumt werden, daß der von uns gefundene Heterochronismus von 1:10 (wie er am Wirbeltier als Begleiterscheinung oder Ursache einer synaptischen Blockade in Erscheinung tritt) für *Insekten* möglicherweise noch zu niedrig ist, um Ursache eines Synapsenblockes sein zu können.

3. Ganglienresektion veränderte den ermittelten Chronaxiewert für Nerv und Muskel nicht. Dieser Befund widerspricht den am Wirbeltier gefundenen Ergebnissen; danach soll die Erregbarkeit des peripheren Nerven durch Abtrennung vom Zentralnervensystem gesteigert werden. Gleiche Verhältnisse sind jedoch an Insekten vielleicht nicht zu erwarten, da bei ihnen auch in der Peripherie Nervenzentren nachgewiesen werden können. Wir sahen sogar gelegentlich nach Ganglienresektion eine gewisse spontane Automatie wiederkehren, für die wir diese peripheren Zentren verantwortlich machen möchten.

4. Die im Vergleich zum quergestreiften Warmblütermuskel hohe Chronaxie des von uns benutzten Nerv-Muskel-Präparates spricht für einen hohen Anteil der von KRÜGER¹⁰ für den Wirbeltiermuskel diskutierten „tonischen“ Muskelfasern (Gegensatz: „tetanische“ Muskelfasern). Nach KRÜGER¹⁰ soll die Menge der im Wirbeltiermuskel vorhandenen tonischen Elemente für das Nicht- oder Wenigermüden eines Tetanus und für eine bei direkter Muskelreizung auftretende Nachkontraktur verantwortlich zu machen sein. Beide Befunde konnten wir in unseren Untersuchungen am Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers erheben.

Zu II. Bei den Untersuchungen über die Einflüsse der Reizfrequenz auf den Erfolg der direkten und indirekten Reizung am Nerv-Muskel-Präparat von *Dytiscus marginalis* erschienen zwei Beobachtungen bemerkenswert: 1. Die geringe Erschöpfbarkeit der auch durch höhere Reizfrequenzen ausgelösten Tetani und 2. die ausschließlich bei direkter Reizung auftretende Nachkontraktur.

Das Vorhandensein von beim Wirbeltier als „tonische“ Muskelfasern bezeichneten Elementen könnte diese Befunde erklären (siehe oben). Über Einzelheiten tonischer Innervation und Muskelleistung verweisen wir auf KRÜGER¹⁰.

Von KISCH⁸ wurde neuerdings gezeigt, daß in Muskelorganen mit hoher motorischer Leistung (Wirbeltierherz, Flugmuskeln von Insekten und Vögeln) entlang den Muskelfasern zahlreiche Körperchen, sogenannte Sarkosomen, unter dem Elektronenmikroskop nachgewiesen werden können. Sie sollen auffallend enzymreich sein und damit eine Voraussetzung für Dauerleistungen von Muskelfasern darstellen. Wenn die Abdominalmuskulatur des Gelbrandkäfers an Sarkosomen reich sein sollte, könnten die erstaunlichen Tetanusleistungen des Präparates vielleicht auch auf diesem Wege erklärt werden.

Zu III. Untersuchungen über die Wirkung von Curarin auf die neuromuskulären Synapsen von Insekten mittels indirekter Muskelreizung* wurden unseres Wissens nur von FLOREY³ durchgeführt. Er fand nach Injektion von 3 mal 10^{-3} dTC ein Ansteigen der für die Erregung der Tarsenmuskulatur von *Blatta orientalis* erforderlichen Schwellenstromstärke. Das von FLOREY verwendete dTC-Präparat Intocostarin enthielt in der Originallösung (1 : 300 dTC) 0,5% Chloreton, so daß eine Auswertung des Befundes dem Autor selbst nicht berechtigt erschien. Um solchen Irrtumsmöglichkeiten zu entgehen, benutzten wir neben dTC („Hoffmann La-Roche“) auch ein nach Angabe der Herstellerfirma in reinem Wasser gelöstes Calebassen-Curarin (an Frosch, Kaninchen, Katze und Hund fast 10mal wirksamer als dTC!).

Die durch indirekte Einzelreizung ausgelösten Muskelkontraktionen des Insekts werden durch dTC (10^{-3}) verstärkt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam KNOWLTON⁹ bei Reizversuchen am Crustaceenmuskel.

Die bei hochfrequenter Reizung am Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers neuromuskulär hemmenden Grenzkonzentrationen lagen für dTC bei $2-3 \times 10^{-3}$, für Calebassen-Curare bei 10^{-4} bis 10^{-3} . Diese Konzentrationen liegen so hoch, daß an einer spezifischen Wirkung von Curare auf die motorischen Endplatten des Insekts gezweifelt werden kann. Darüber hinaus konnte auch kein überzeugender Antagonismus zwischen Prostigmin und Curare nachgewiesen werden. Da Prostigmin ein sehr schlechtes Eindringungsvermögen besitzt, müßten die antagonistischen Versuche vielleicht noch mit Eserin wiederholt werden. Injektion von Physostigmin (10^{-3} bis 2×10^{-3}) führt am nicht vorbehandelten Nerv-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers zu einem kurzen Tonusanstieg und einigen spontanen Kontraktionen (vgl. STAPENHORST¹⁵).

* Literaturangaben über Curarinversuche am intakten Insekt finden sich bei FRITSCH u. KRUPP⁶. Danach gilt Curare bei Wirbellosen als unwirksam.

Für die Tatsache, daß dTC erst in hohen Konzentrationen die neuromuskuläre Erregungsübertragung beim Insekt zu hemmen vermag, kommen folgende Erklärungsmöglichkeiten in Betracht:

1. Es besteht eine Permeabilitätsschranke: Gewissen Stoffen (wie dTC und Prostigmin) ist der Zutritt zu dem gewünschten Wirkungsgebiet (motorische Endplatte) versperrt (vgl. GRUNDFEST, NACHMANSOHN, KAO u. CHAMBERS⁷). Gegen diese Annahme spricht die Überlegung, daß bei Insekten eher eine erhöhte Organpermeabilität zu erwarten ist, da sie ja kein geschlossenes Gefäßsystem besitzen und daher ihren Stoffwechsel sicher weitgehend durch Diffusion bestreiten. Es gibt überdies genug Stoffe — auch solche mit hohem Molekulargewicht —, für die keine Permeabilitätsschranke zu existieren scheint^{6, 12, 13}.

2. Der für die neuromuskuläre Erregungsübertragung verantwortliche Stoff ist nicht Acetylcholin (Cholinesterase kann jedoch auch bei Insekten nachgewiesen werden!). Zu dieser Folgerung sind die meisten der Autoren, die sich mit diesem Problem beschäftigt haben, gekommen^{1, 3, 6, 12}. Die von uns beobachtete, vor allem bei höheren Reizfrequenzen deutlich werdende Hemmung der Erregungsübertragung wäre dann unspezifischer Natur.

3. Die sogenannten „Hemmungsfasern“ müssen berücksichtigt werden. Es ist nachgewiesen worden (v. BUDDENBROCK²), daß sowohl erregende wie aktiv hemmende Nerven zum Arthropodenmuskel ziehen. Dementsprechend soll an der motorischen Endplatte je nachdem eine hemmende oder eine erregende Substanz entstehen können.

Wenn man annehmen will, daß die erregende Substanz ein acetylcholinähnlicher, die hemmende ein Stoff mit membrandepolarisierendem, dekamethoniumähnlichem Charakter ist, so wäre die gefundene Curarewirkung vielleicht folgendermaßen zu deuten: Da Curare membranstabilisierende Eigenschaften besitzt, würde es — durch seinen Antagonismus zu dem depolarisierenden Stoff — zunächst den die niederfrequente Erregungsübertragung hemmenden Wirkstoff ausschalten müssen. Der Reizerfolg würde somit zunehmen. Bei hochfrequenter Reizung, bei der die hemmende wie die erregende Überträgerstoffbildung labiler zu werden scheint, könnte dann die durch dTC für den acetylcholinähnlichen Stoff erhöhte Schwelle nicht mehr erreicht werden: Die synaptische Erregungsübertragung würde gehemmt. Dabei kann die direkte Muskelreizung unbeeinflusst sein.

Zusammenfassung.

1. Am isolierten Ganglien-Muskel-Präparat des Gelbrandkäfers wurde die Chronaxie der Ganglien (= 1,3 msec), der postganglionären Nerven (= 1,3 msec) und der Abdominalmuskulatur (= 1,3 msec) bestimmt. Ganglienresektion veränderte den am postganglionären Nerven und Muskel gefundenen Wert nicht.

2. Die Tetanisierbarkeit der durch direkte und indirekte Reizung ausgelösten Kontraktionen der Abdominalmuskulatur wurde in einem Reizfrequenzspektrum von 0,2 bis 100 Impulsen/sec geprüft. Maximaler Reizerfolg wird mit 20 Impulsen/sec erreicht. Bei Anwendung höherer Reizfrequenzen wird der Erfolg geringer, aber er bleibt auch bei Dauerreizung konstant. Eine Tetanus-Erschöpfung tritt erst bei fortgesetzter Reizung mit 100 Impulsen/sec ein. Der durch direkte Reizung ausgelöste Tetanus neigt zu Nachkontrakturen.

3. Curare (10^{-3} bis 2×10^{-3}) verstärkt bei indirekter Reizung mit niederen Frequenzen (0,2—5 Imp./sec) den Reizerfolg. Der Erfolg hochfrequenter Reizung (10—100 Imp./sec) wird abgeschwächt oder — seltener — aufgehoben. Die direkte Muskelreizung wird dagegen durch Curare kaum beeinflusst (lediglich Verstärkung der Nachkontraktur). Ein Antagonismus zwischen Curare und Prostigmin konnte nicht nachgewiesen werden.

Literatur.

- ¹ BACQ, Z. M.: Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc. **22**, 73 (1947); zit. Ber. Biol. **64**, 92 (1949). — ² v. BUDDENBROCK, W.: Grundriß der vergleichenden Physiologie I, 313 u. 434. Berlin 1937. — ³ FLOREY, E.: Pflanzenschutzber. **7**, 81 (1951). — ⁴ FRÉDÉRICQ, H.: Arch. Internat. Physiol. **30**, 300 (1928). — ⁵ FRITSCH, H.: Inaugural-Diss. Leipzig 1950. — ⁶ FRITSCH, H., u. H. KRUPP: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **214**, 227 (1952). — ⁷ GRUNDFEST, H., D. NACHMANSOHN, C. Y. KAO and R. CHAMBERS: Nature (Lond.) **169**, 190 (1952). — ⁸ KISCH, B.: Pflügers Arch. **255**, 130 (1952). — ⁹ KNOWLTON, F. P.: J. of Pharmacol. **75**, 154 (1942). — ¹⁰ KRÜGER, P.: Tetanus und Tonus der quergestreiften Skelettmuskeln der Wirbeltiere und des Menschen, S. 187 ff. Leipzig 1952. — ¹¹ KRUPP, H.: Inaugural-Diss. Göttingen 1951. — ¹² KRUPP, H., L. LENDLE u. K. STAPENHORST: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **215**, 443 (1952). — ¹³ KRUPP, H., L. LENDLE u. K. STAPENHORST: Arzneimittel-Forschung **2**, 258 (1952). — ¹⁴ SCHAEFER, H.: Elektrophysiologie II, S. 136. Wien 1942. — ¹⁵ STAPENHORST, K.: Inaugural-Diss. Göttingen 1952.

Dr. W.-D. ERDMANN, Göttingen, Geiststraße 9, Pharmakologisches Institut.

